

明細書

キノロン誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする血小板凝集阻害剤、及びP2Y12阻害剤、並びに医薬、殊に血小板凝集阻害剤、P2Y12阻害剤として有用な、新規キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

血小板は Donne によって 1842 年に発見されて以来、長い間、止血に必要な血液中の 1 成分として扱われてきた。今日では血小板は単に止血機構の主役を演ずるだけでなく臨床的に注目される動脈硬化の成立、血栓性疾患を含む循環器疾患、癌転移、炎症、移植後の拒絶反応、さらに免疫反応への関与など多機能性を示すことが明らかにされてきている。

一般に血栓性疾患、虚血性疾患に対して、薬剤あるいは物理的方法によって血行の再開を図る治療が行なわれている。しかしながら、最近、血行再建が行なわれた後に、内皮細胞を含む血管組織の破綻、あるいは薬剤そのものによる線溶・凝固バランスの崩壊等で、血小板の活性化、粘着、凝集が亢進する現象が発見され臨床的にも問題になっている。例えば、t-PA 等を用いた血栓溶解療法により再疎通が得られた後、線溶能、凝固能が活性化され、全身の凝固・線溶バランスが崩壊することが明らかになってきた。臨床上は再閉塞をもたらし治療上大きな問題となっている（非特許文献 1）。

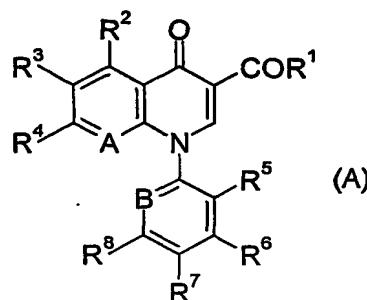
一方、狭心症、心筋梗塞など冠動脈狭窄、大動脈狭窄を基盤とした疾患の治療に PTCA 療法やステント留置術が急速に普及して一定の成果を挙げている。しかし、これらの治療法は内皮細胞を含む血管組織を傷害し、急性冠閉塞、さらに慢性期に起こる再狭窄が問題となっている。このような血行再建療法後の種々の血栓性弊害（再閉塞等）に血小

板が重要な役割を果たしている。従って、抗血小板剤の有効性が期待されるところであるが、従来の抗血小板剤では充分な効果が証明されるまでには至っていない。

これらの循環器系疾患の予防又は治療剤としては、アスピリン、インドメタシン、シロスタゾール、プロスタグランジン I₂、プロスタグランジン E₁、チクロピジン、ジピリダモール等の血小板凝集阻害剤が使用されてきた。また近年、血小板凝集の最終段階を阻害し、強い血小板凝集阻害活性を有する GPIIb/IIIa 拮抗剤が開発されたが、その使用は血栓症急性期の点滴静注に限定されている（非特許文献 2）。

近年、抗血小板剤として使用されているチクロピジンに関して、その活性代謝物が ADP 受容体である P2Y12 を阻害することにより、血小板凝集阻害作用を発揮していることが明らかとなった。その後、P2Y12 阻害作用を有する化合物として、トリアゾロ[4,5-D]ピリミジン誘導体（特許文献 1）、ピペラジン及び／又はホモピペラジン誘導体（特許文献 2、特許文献 3）等が報告されている。

一方、キノロン誘導体としては、抗菌作用を有する式（A）で示される化合物（特許文献 4）が知られているが、これらの誘導体について血小板凝集阻害作用を有することは知られていない。



（式中の記号は、該公報参照）

【非特許文献 1】ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カルディオロジー（Journal of the American College of Cardiology）、1988 年、第 12 巻、p.616-623

【非特許文献 2】総合臨床、2003 年、第 52 巻、p.1516-1521

【特許文献 1】国際公開第 WO 00/34283 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 WO 02/098856 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 WO 03/022214 号パンフレット

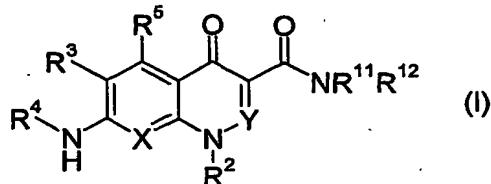
【特許文献4】国際公開第 WO 98/23592 号パンフレット

発明の開示

このような状況下、急性期ばかりか慢性期にも出血性副作用の少ない高い安全性と明確な薬効を兼ね備えた抗血小板剤の開発が切望されている。従って、本発明は、薬理効果が高く、薬理効果と安全性とのバランスに優れた血小板凝集阻害剤、P2Y12 阻害剤の提供、及び、薬理効果が高く、薬理効果と安全性とのバランスに優れた血小板凝集阻害剤、P2Y12 阻害剤として有用な新規化合物の提供を課題とするものである。

そこで、本発明者等は、上記課題の克服を目的として鋭意研究した結果、下記式 (I) で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が、優れた血小板凝集阻害作用、P2Y12 阻害作用を示す新規な骨格を有する化合物であることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、式 (I) で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血小板凝集阻害剤に関する。



[式中の記号は、以下の意味を表す。

X : C-R⁷、又は N。

Y : C-R⁶、又は N。

R¹¹ : -H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいアミノ。

R¹² : -H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリール。

ただし、R¹¹ と R¹² は隣接する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成してもよい。

R² : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若し

くはヘテロ環。

R^3 ： ハロゲン、低級アルキル、又は-O-低級アルキル。

R^4 ： それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環、又はシクロアルキルで置換されている低級アルキル。ただし、 R^4 が置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を示す場合、環を構成する炭素原子が隣接する NH と結合するものとする。

R^5 ： -H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハログノ低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、-O-低級アルキル、-OH、-NHCO-低級アルキル、-N(低級アルキル)CO-低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、又は置換されていてもよい環状アミノ。

R^6 ： -H、ハロゲン、低級アルキル又はハログノ低級アルキル。

R^7 ： -H、ハロゲン、低級アルキル又はハログノ低級アルキル。

ただし、Y が C- R^6 を示す場合、 R^2 と R^6 は一体となって、低級アルキレン、又は低級アルケニレンを形成してもよい。

また、本発明によれば、以下の (2) 乃至 (21) の発明が提供される。

(2) 上記式 (I) のキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する P2Y12 阻害剤。

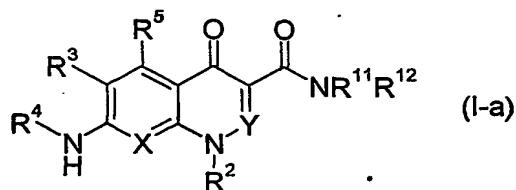
(3) 血小板凝集阻害剤としての上記式 (I) のキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

(4) P2Y12 阻害剤としての上記式 (I) のキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

(5) 血小板凝集阻害剤を製造するための上記式 (I) のキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

(6) P2Y12 阻害剤を製造するための上記式 (I) のキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。

(7) 式 (I-a) で示される新規なキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は、以下の意味を表す。

X : C-R⁷、又はN。

Y : C-R⁶、又はN。

R¹¹ : -H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいアミノ。

R¹² : -H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリール。

ただし、R¹¹とR¹²は隣接する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成してもよい。

R² : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくはヘテロ環。

R³ : ハロゲン、低級アルキル、又は-O-低級アルキル。

R⁴ : それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環、又はシクロアルキルで置換されている低級アルキル。ただし、R⁴が置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を示す場合、環を構成する炭素原子が隣接する NH と結合するものとする。

R⁵ : -H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、-O-低級アルキル、-OH、-NHCO-低級アルキル、-N(低級アルキル)CO-低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、又は置換されていてもよい環状アミノ。

R⁶ : -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

R⁷ : -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

ただし、Y が C-R⁶を示す場合、R²とR⁶は一体となって、低級アルキレン、又は低級アルケニレンを形成してもよい。

ただし、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボヒドラジドを除く。】

(8) X が、CH である上記 (7) 記載の化合物。

(9) R³ が、ハロゲンである上記 (8) 記載の化合物。

(10) R⁴ が、シクロアルキルである上記 (9) 記載の化合物。

(11) R⁵ が、-H、-OH 若しくはハロゲンである (10) 記載の化合物。

(12) R¹² が Q 群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されている (ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている) 低級アルキルである (11) 記載の化合物。

P 群 : -CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

Q 群 : -F、-OH、-CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

(13) NR¹¹R¹² が一体となって Q 群より選択される 1 つ以上の基で置換されている (ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている) 環状アミノ基である (11) 記載の化合物。

(14) (7) 記載の化合物のうち、

[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、

(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ブタン二酸、

2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル 二水素 ホスファート、

(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸、

{2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル}ホスホン酸、

{2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル}ホスホン酸、

[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-1,1-ジフルオロエチル]ホスホン酸、
 {2-[({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]エチル}ホスホン酸、
 [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
 [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
 [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
 (2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸、
 (2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸、若しくは、
 [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸
 又はその製薬学的に許容される塩。

- (16) 血小板凝集阻害剤である上記(15)記載の医薬組成物。
- (17) P2Y12 阻害剤である上記(15)記載の医薬組成物。
- (18) 血小板凝集阻害剤としての上記(7)乃至(14)のいずれかに記載の化合物の使用。
- (19) P2Y12 阻害剤としての上記(7)乃至(14)のいずれかに記載の化合物の使用。
- (20) 血小板凝集阻害剤を製造するための上記(7)乃至(14)のいずれかに記載の化合物の使用。
- (21) P2Y12 阻害剤を製造するための上記(7)乃至(14)のいずれかに記載の化

合物の使用。

さらにまた、本発明は、式 (I) で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の有効量を、患者に投与することからなる血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環器系疾患の治療方法に関する。

本発明の有効成分あるいは化合物は、2 位及び／又は 8 位の環原子が窒素原子と置換していてもよく、1 位及び 2 位間の結合で縮合していてもよいキノロン骨格を有し、3 位がアミノカルボニルで置換され、7 位がアミノ基で置換されている点に化学構造上の特徴を有する。また、本発明化合物は、血小板凝集阻害作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

本発明をさらに詳細に説明すると以下の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、C₁₋₆のアルキルを意味し、具体的には例え、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル若しくは tert-ブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはC₁₋₅アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、3-ペンチルである。

「低級アルケニル」とは、C₂₋₆のアルキルで任意の位置に 1 個以上の二重結合を有することを意味し、具体的には例え、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル等が挙げられ、好ましくはC₂₋₃アルケニルのエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルである。

「低級アルキニル」とは、C₂₋₆のアルキルで任意の位置に 1 個以上の三重結合を有することを意味する。

「低級アルキレン」は、「低級アルキル」の任意の位置の水素を 1 個除去してなる 2 値基を意味し、具体的にはメチレン、メチルメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、ブチレン等であり、好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレンである。

「低級アルケニレン」は、「低級アルケニル」の任意の位置の水素を 1 個除去してなる 2 値基を意味しを意味し、具体的にはビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレ

ン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン等であり、好ましくはビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレンである。

「低級アルキリデン」は、「低級アルキル」の結合手を有する炭素原子から水素を1個除去してなる遊離原子価が二重結合の一部になる基を意味する。

「シクロアルキル」とは、C₃₋₈の非芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、架橋環やスピロ環を形成していてもよく、また部分的に不飽和結合を有していてもよい。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタンジエニル、アダマンチル及びノルボルニル等が挙げられ、好ましくはシクロペンチル若しくはシクロヘキシルである。

「アリール」とは、単環乃至3環のC₆₋₁₄の芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

「非芳香族ヘテロ環」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよく、アリール若しくは芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい窒素、酸素、硫黄等のヘテロ原子を有する3乃至10員環、好ましくは5乃至7員環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、モルホニル、チオモルホニル、ピラゾリジニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、ジオキサンニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチエニル等が挙げられ、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、モルホニル、チオモルホニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニル、テトラヒドロチオピラニルである。

「ヘテロ環」は前記「非芳香族ヘテロ環」に「芳香族ヘテロ環」を加えた総称であり、「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキ

サジアゾニル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾチオピラニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニル、カルバゾリル等が挙げられ、これらの環を構成する窒素原子及び／又は硫黄原子は酸化されていてもよい。また、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。好ましくはピリジル、フリル、チエニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルである。

「ハロゲン」とは、ハロゲン原子の1価基を意味し、具体的には例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等が挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロである。

「ハロゲノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」の1以上の任意の水素原子が1以上の前記「ハロゲン」で置換された基を意味し、具体的には例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどが挙げられ、好ましくはトリフルオロメチルである。

「環状アミノ」は、窒素原子に結合手を持つヘテロ環の1価基であり、異種原子として酸素、硫黄を含んでいてもよい。具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、ホモピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルなどが挙げられ、好ましくはピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルである。

本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、それぞれの基に同一又は異なった置換基が1つ以上存在していてもよい。

R^{12} における「置換されていてもよいアリール」、 R^{11} と R^{12} が隣接する窒素原子とともに示す「置換されていてもよい環状アミノ」； R^2 における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」； R^4 、における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」；及び R^5 における「置換されていてもよい環状アミノ」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。また、 R^{11} における「置換されていてもよい低級アルキル」； R^{12} における「置換されていてもよい低級アルキル」； R^2 における「置換さ

れていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルケニル」において許容される置換基としては、以下の (a) 乃至 (g) に示される基が挙げられる。また、なお、R^Zは、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、-CO₂H、-CO₂R^Z、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール（このアリールはハロゲンで置換されていてもよい）、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

(a) ハロゲン。

(b) -OH、-O-R^Z、-O-アリール、-OCO-R^Z、オキソ (=O)、-OSO₃H、-OP(O)(O-R^Z)₂、-P(O)(O-R^Z)₂、-OP(O)(OH)(O-R^Z)、-P(O)(OH)(O-R^Z)、-OP(O)(OH)₂、-P(O)(OH)₂。

(c) -SH、-S-R^Z、-S-アリール、-SO-R^Z、-SO-アリール、-SO₂-R^Z、-SO₃H、-SO₂-アリール、1つ又は2つのR^Zで置換されていてもよいスルファモイル。

(d) 1つ又は2つのR^Zで置換されていてもよいアミノ、-NHCO-R^Z、-NHCO-アリール、-NHSO₂-R^Z、-NHSO₂-アリール、ニトロ、イミノ (=N-R^Z)。

(e) -CHO、-CO-R^Z、-CO₂H、-CO₂-R^Z、1つ又は2つのR^Z若しくはアリールで置換されていてもよいカルバモイル、-CO-非芳香族ヘテロ環（この非芳香族ヘテロ環は-CO₂H若しくは-CO₂-R^Zで置換されていてもよい）、シアノ。

(f) アリール若しくはシクロアルキル。なお、これらの基は、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、-CO₂H、-CO₂R^Z、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及びR^Zからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい。

(g) 芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。なお、これらの基は、-OH、-O-低級アルキル、オキソ (=O)、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、-CO₂H、-CO₂R^Z、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及びR^Zからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい。

(h) 上記 (a) 乃至 (g) に示される置換基より選択される 1 つ以上の基で置換されてもよい低級アルキル。

とりわけ、 R^{12} における「置換されていてもよい低級アルキル」や「置換されていてもよいアリール」のそれぞれの置換基、あるいは $-NR^{11}R^{12}$ が一体となって環状アミノ基を示す場合の置換基としては、以下の Q 群から選択される 1 以上の置換基が好ましい。

Q 群 : -F、-OH、-CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

「置換されていてもよい低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ」は、前記「置換されていてもよい低級アルキル基」でモノ若しくはジ置換されたアミノを意味し、ジ置換する低級アルキル基は同一でも相互に異なっていてもよい。

前記化合物において、X として好ましくは CH である。

また、Y として好ましくは CH 若しくは N であり、より好ましくは CH である。

また、 R^{11} として好ましくは-H である。

R^{12} として、好ましくは Q 群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されている(ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている)低級アルキル若しくはアリール; より好ましくは Q 群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されている(ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている)メチル、エチル、プロピル若しくはブチルである。

ここで P 群、Q 群とは以下の基を示す。

P 群 : -CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

Q 群 : -F、-OH、-CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

また、 $-NR^{11}R^{12}$ が一体となって環状アミノ基を示す場合、好ましくは、Q 群より選択される 1 つ以上の基で置換されている(ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている)環状アミノ基である。

また、 R^2 として好ましくはそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環である。

また、 R^3 として好ましくはハロゲンであり、より好ましくはフルオロである。

また、 R^4 として好ましくはシクロアルキルであり、より好ましくはシクロヘキシルで

ある。

また、R⁵として好ましくは-H、-OH若しくはハロゲンであり、より好ましくはH、-OH若しくはフルオロであり、さらに好ましくは-H若しくは-OHである。

また、R⁶として好ましくは-Hである。

また、R⁷として好ましくは-Hである。

式(I)あるいは(I-a)で示されるキノロン誘導体は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容される塩である限りにおいて本発明有効成分あるいは本発明化合物に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との付加塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明有効成分あるいは化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明有効成分あるいは化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明有効成分あるいは化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

さらに、本発明は本発明有効成分あるいは化合物の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含される。なお、当然のことながら、本発明有効成分あるいは化合物は後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式(I)あるいは(I-a)で示される誘導体及びその製薬学的に許容される塩のすべてを包含するものである。

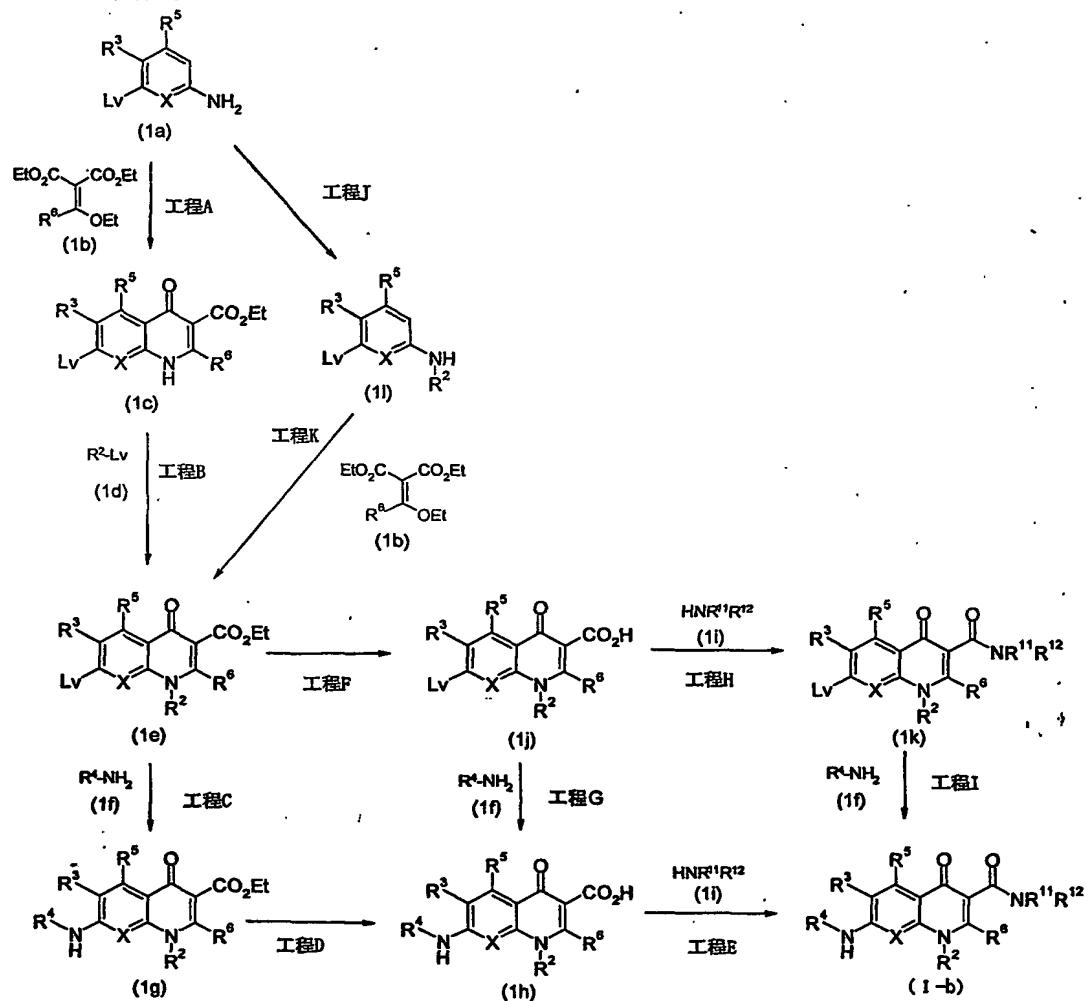
なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて本発明有効成分あるいは化合物

に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 卷 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

(製造法)

本発明有効成分あるいは化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適當な保護基、即ち、容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

(第一製法)



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X は上述の基を示し、 Lv はその反応に応じた脱離基を示す。以下同様。)

(工程A)

本工程は、化合物 (1a) と化合物 (1b) との縮合・環化反応により、化合物 (1c) を製造する工程である。

本工程の縮合・環化反応は、無溶媒下、若しくは高沸点の溶媒（ジフェニルエーテル等が好適に用いられる）存在下、加熱下乃至加熱還流下において行うことができる。

(工程B)

本工程は、化合物 (1c) と化合物 (1d) のアルキル化反応により、化合物 (1e) を製造する工程である。

本工程の化合物 (1d) における脱離基 Lv は、アルキル化反応において常用される脱離基であればいずれでもよく、プロモ、ヨード、クロロ等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシが好適に用いられる。J. Med. Chem., 23, 1358-1363, 1980.に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程C)

本工程は、化合物 (1e) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、化合物 (1g) を製造する工程である。

本工程の化合物 (1e) における脱離基 Lv は、芳香族求核置換反応において常用される脱離であればいずれでもよく、フルオロ、クロロ、プロモ等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ；低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル等のスルホニル；等が好適に用いられる。工程Cにおいてスルホニルを脱離基 Lv とする場合には、スルホニルを Lv として有する化合物 (1a) を出発原料として使用できる他、対応するスルファニルを Lv として有する化合物 (1a) を出発原料とし、適切な工程、例えば工程Bの後に、例えば m-クロロ過安息香酸等を用いた酸化反応により、Lv をスルホニルに変換し、工程Cの置換反応に供することもできる。

本工程の置換反応は、無溶媒下、若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)；ジメチルスルホキシド (DMSO)；酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類；アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒；あるいはメタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール等のアルコール類等の溶媒中、化合物 (1e) と化合物 (1f) とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基 (炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、

水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる) の存在下に行うのが有利な場合がある。

(工程D)

本工程は、化合物 (1g) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (1h) を製造する工程である。

本工程の加水分解反応は、化合物 (1g) に対し、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン、DMSO、ピリジン、水等の反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸存在下；又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物、反応試薬により適宜選択することができる。

(工程E)

本工程は、化合物 (1h) 若しくはその反応性誘導体と化合物 (1i) とのアミド化により本発明化合物 (I-b) を製造する工程である。

本工程のアミド化は、当業者が通常用いするアミド化を採用することができる。特に、カルボニルジイミダゾール (CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスフォリルアジド、ジエチルホスフォリルシアニド等の縮合剤を使用する方法、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸エチル等を用いて混合酸無水物を経由する方法が好適である。

使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、室温乃至加熱還流下に行われる。

(工程F)

本工程は、化合物 (1e) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (1j) を製造する工程であり、工程Dに準じて行うことができる。

(工程G)

本工程は、化合物 (1j) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、化合物 (1h) を製造する工程であり、工程 C に準じて行うことができる。

(工程 H)

本工程は、化合物 (1j) 若しくはその反応性誘導体と化合物 (1i) とのアミド化により化合物 (1k) を製造する工程であり、工程 E に準じて行うことができる。

(工程 I)

本工程は、化合物 (1k) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、本発明化合物 (I-b) を製造する工程であり、工程 C に準じて行うことができる。

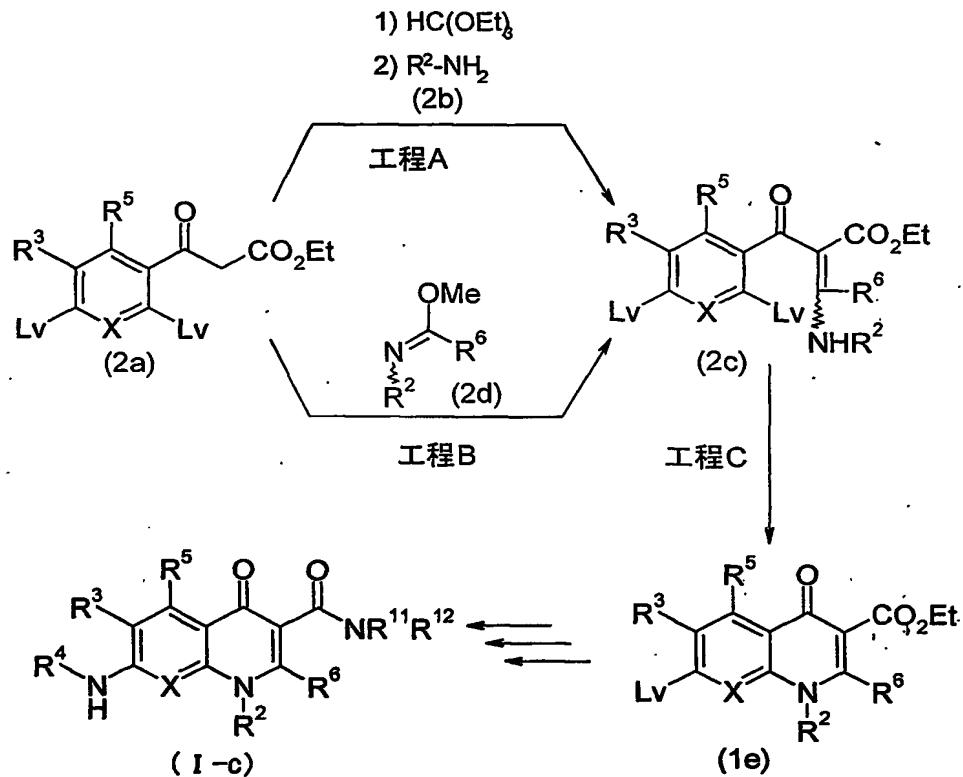
(工程 J)

本工程は、化合物 (1a) のアルキル化により、化合物 (1l) を製造する工程である。本工程のアルキル化は、工程 B に準じた方法又は還元的アルキル化により行うことができる。還元的アルキル化は当業者が通常用いする還元的アルキル化を採用することができる。例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。通常、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用い冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うのが好適である。化合物によっては硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉛酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸存在下反応を行うのが有利な場合がある。

(工程 K)

本工程は、化合物 (1b) と化合物 (1l) との縮合・環化反応により、化合物 (1e) を製造する工程であり、工程 A に準じて行うことができる。

(第二製法)



本製法の工程Aを経由する製法は、特にtert-ブチル基、アダマンチル基等の R^2 の嵩高さによって、第一製法工程Bにおいて R^2 が導入しにくい場合にも採用しうる製造法である。また、工程Bを経由する製法は、 R^2 と R^6 が一体となって環を形成している場合にも採用しうる製造法である。

(工程A)

本工程は、化合物(2a)とオルトギ酸エステルによる縮合反応に続く化合物(2b)による付加脱離反応により、化合物(2c)を製造する工程である。

本工程のオルトギ酸エステルによる縮合反応は、無水酢酸等のオルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を溶媒として、又はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル(EtOAc)等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、オルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を作用させ、室温乃至加熱還流下に行うことができる。

上記縮合反応に続く付加脱離反応は、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。なお、化合物 (2b) を過剰量用いて反応を行うこともできる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うのが有利な場合がある。

（工程B）

本工程は、化合物 (2a) と化合物 (2d) による付加脱離反応により、化合物 (2c) を製造する工程である。

本工程の付加脱離反応はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (2a) と化合物 (2d) とを等モル乃至一方を過剰量用いて、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うのが有利な場合がある。

（工程C）

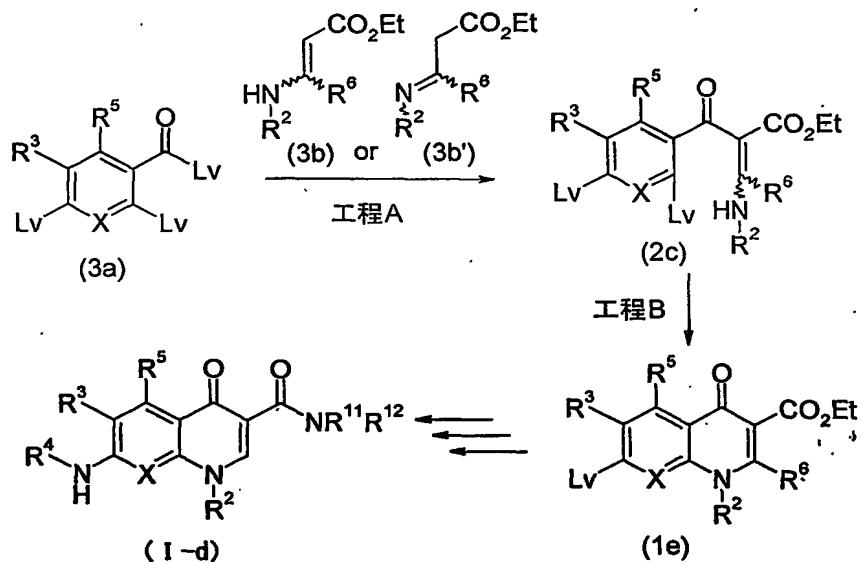
本工程は、化合物 (2c) のアミノ基の分子内環化反応により、化合物 (1e) を製造する工程である。

本工程の付加脱離反応はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (2c) を、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）

の存在下に行うのが有利な場合がある。

本工程により製造された化合物 (1e) を、第一製法と同様の方法に付して、本発明化合物 (I - c) を製造することができる。

(第三製法)



本製法は、R²とR⁶が一体となって環を形成している場合にも採用しうる製造法である。

(工程A)

本工程は、化合物 (3a) と化合物 (3b) による縮合反応により、化合物 (2c) を製造する工程である。

本工程の化合物 (3a) の脱離基 Lv はクロロ、ブロモ等のハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、p-トルエンスルホニル等のスルホニルオキシ等が好適に用いられる。また、本工程の化合物(3b)の替わりに二重結合の位置が異性化した化合物 (3b') を用いることも出来る。

本工程の縮合反応は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (3a) と化合物 (3b) とを等モル乃至一方を過剰量用いて、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基 (炭

酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブロキシカリウム等が好適に用いられる) の存在下に行うのが有利な場合がある。

(工程B)

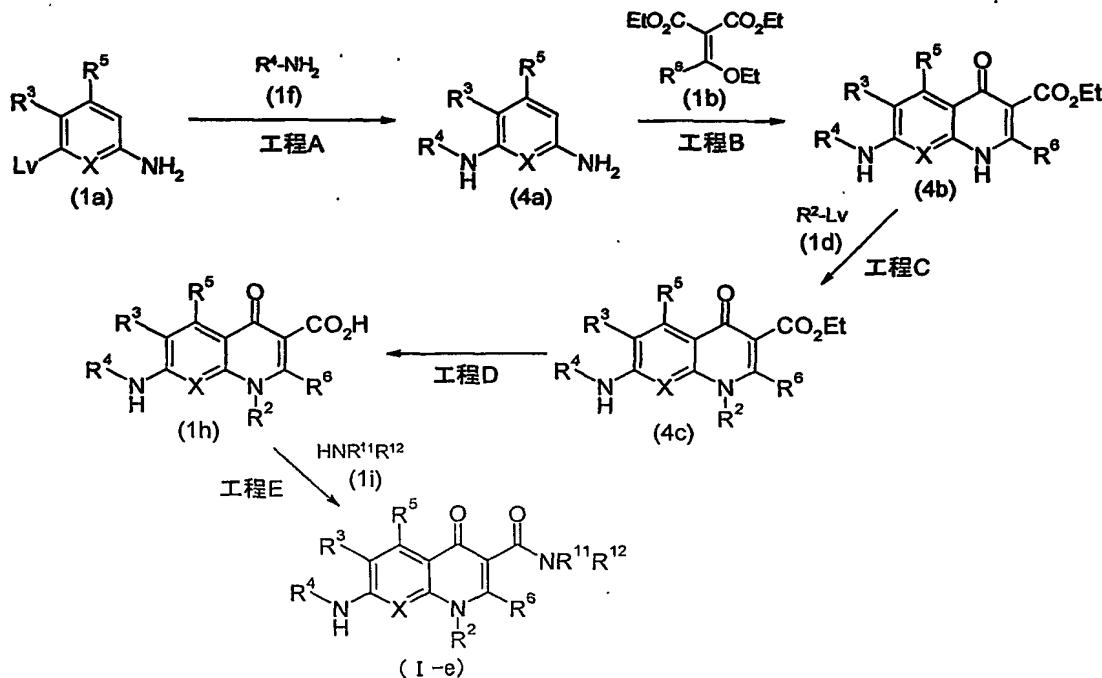
本工程は、化合物 (2c) の環化反応により、化合物 (1e) を製造する工程である。

本工程の分子内環化反応は、第二製法工程Cに準じて行うことができる。なお、本工程においては、反応を円滑に進行させるため、水素化ナトリウム等の金属塩基の存在下に行うのが有利である。

また、工程Aの条件によっては (2c) を単離することなく一挙に (3a) より (1e) を得ることもある

本工程により製造された化合物 (1e) を、第一製法と同様の方法に付して、本発明化合物 (I - d) を製造することができる。

(第四製法)



本製法は、 R^4NH_2 を先に導入した後に縮合環を構築する製造法である。

(工程A)

本工程は、化合物 (1a) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、化合物 (4a)

を製造する工程であり、第一製法工程Cに準じて行うことができる。

また、本工程は、パラジウム触媒を用いた置換反応により行うこともでき（この場合、化合物（1a）のLvとしては、プロモ、ヨード等のハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシが好適に用いられる）、*Tetrahedron Lett.*, 38, 6359-6362, 1997.に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程B)

本工程は、化合物（4a）と化合物（1b）との縮合・環化反応により、化合物（4b）を製造する工程であり、第一製法工程Aに準じて行うことができる。

(工程C)

本工程は、化合物（4b）と化合物（1d）のアルキル化反応により、化合物（4c）を製造する工程であり、第一製法工程Bに準じて行うことができる。

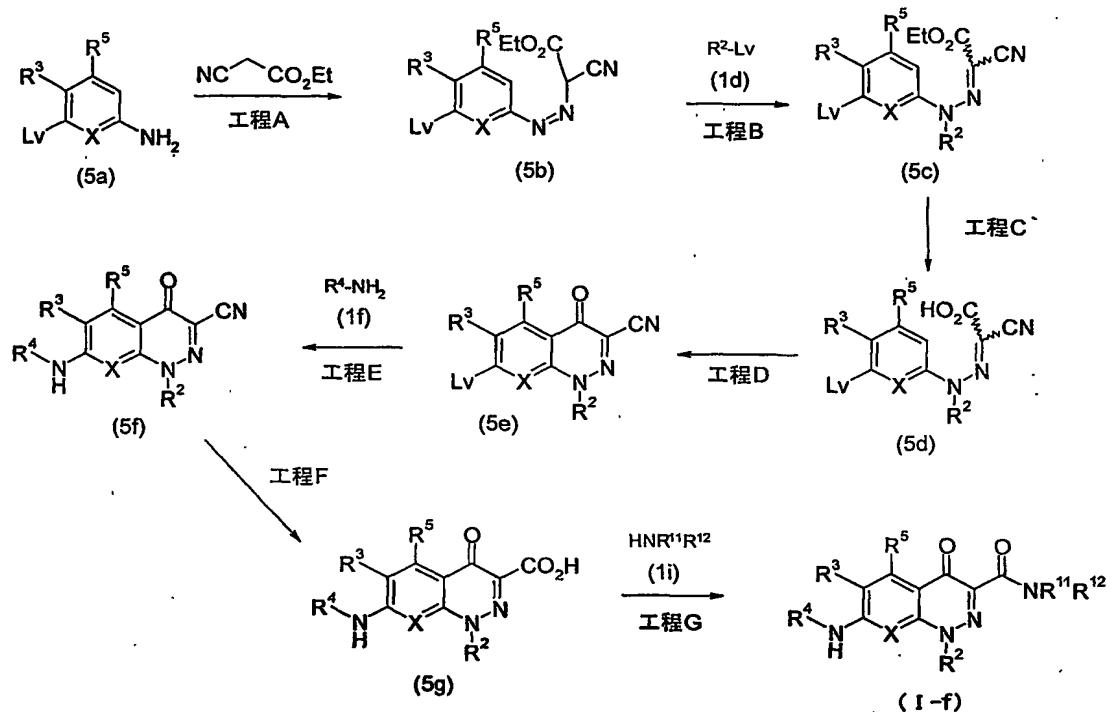
(工程D)

本工程は、化合物（4c）を加水分解反応に付すことにより、化合物（1h）を製造する工程であり、第一製法工程Dに準じて行うことができる。

(工程E)

本工程は、化合物（1h）若しくはその反応性誘導体と化合物（1i）とのアミド化により本発明化合物（I-e）を製造する工程であり、第一製法工程Eに準じて行うことができる。

(第五製法)



本製法は、式 (I) あるいは (I-a) においてYがNである化合物の製造法である。

(工程A)

本工程は、化合物 (5a) を、ジアゾ化、引き続きシアノ酢酸エチルを付加して化合物 (5b) を製造する工程である。

本工程の第一段階であるジアゾ化反応は、塩酸、硫酸、酢酸等の酸存在下、水、アルコール類等の反応に不活性な溶媒中、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸アミル等のジアゾ化試薬と化合物 (5a) とを等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下に行うことができる。第二段階の付加反応は、第一段階で製造したジアゾ化合物とシアノ酢酸エチルを塩基の存在下、等モル乃至一方を過剰量用い冷却化、室温下乃至加熱還流下で行うことが出来る。塩基としては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム、酢酸ナトリウム等が好適に用いられる）を用いることが出来る。

(工程B)

本工程は、化合物 (5b) と化合物 (1d) のアルキル化反応により、化合物 (5c) を製造する工程であり、第一製法工程Bに準じて行うことができる。

(工程C)

本工程は、化合物 (5c) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (5d) を製造する工程であり、第一製法工程Dに準じて行うことができる。

(工程D)

本工程は、化合物 (5d) を、酸ハロゲン化、環化して化合物 (5e) を製造する工程である。

本工程の第一段階である酸ハロゲン化は、無溶媒下、若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤と化合物 (5d) を、等モル乃至ハロゲン化剤を過剰量用い冷却化、室温下乃至加熱還流下で行うことが出来る。化合物によっては DMF 等を触媒量加えることにより反応が有利に進行する場合がある。第二段階の環化反応は第一段階で得られた酸ハライドを塩化アルミニウム等のルイス酸存在下、無溶媒下、若しくは芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、等モル乃至ルイス酸を過剰量用い冷却化、室温下乃至加熱還流下で行うことが出来る。

(工程E)

本工程は、化合物 (5e) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、化合物 (5f) を製造する工程であり、第一製法工程Cに準じて行うことができる。

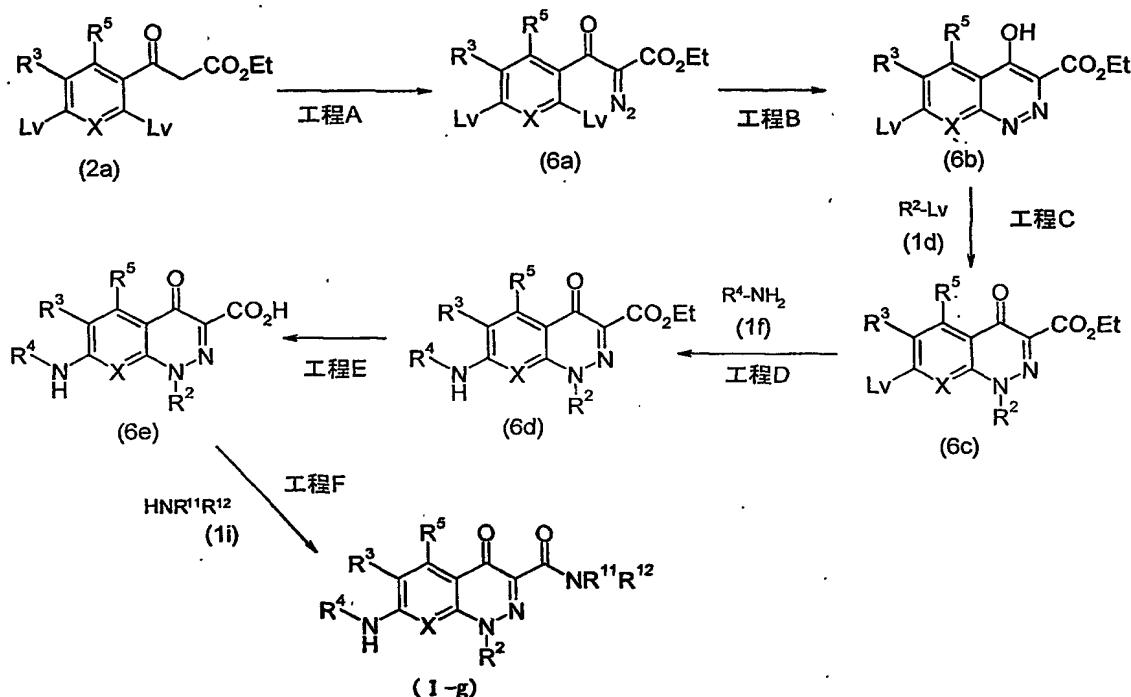
(工程F)

本工程は、化合物 (5f) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (5d) を製造する工程であり、第一製法工程Dに準じて行うことができる。

(工程G)

本工程は、化合物 (5g) 若しくはその反応性誘導体と化合物 (1i) とのアミド化により本発明化合物 (I-f) を製造する工程であり、第一製法工程Eに準じて行うことができる。

(第六製法)



本製法は、式 (I) あるいは (I-a) においてYがNである化合物の製造法である。

(工程A)

本工程は、化合物 (2a) を、ジアゾ化し化合物 (6a) を製造する工程である。

本工程のジアゾ化反応は、ペンタン、ヘキサン等の炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、アセトニトリル、水等の反応に不活性な溶媒中、アジ化ナトリウム、アジ化 p -トルエンスルホニル等のジアゾ化試薬と化合物 (2a) とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N -ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基 (炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等が好適に用いられる) の存在下に行うのが有利な場合がある。

(工程B)

本工程は、化合物 (6a) の還元的分子内環化反応により、化合物 (6b) を製造する工

程である。

本工程はトリアルキルホスフィン又はトリアリールホスフィンを還元剤として用いることができる。化合物 (6a) における脱離基 Lv. はフルオロ、クロロ、ブロモ等のハロゲン、p-トルエンスルホニル等のスルホニルオキシ、ニトロ等が用いられる。特に、フルオロを用いるのが好適である。Chem. Pharm. Bull., 36, 1321-1327, 1988.に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程C)

本工程は、化合物 (6b) と化合物 (1d) のアルキル化反応により、化合物 (6c) を製造する工程であり、第一製法工程Bに準じて行うことができる。

(工程D)

本工程は、化合物 (6c) の脱離基を化合物 (1f) のアミノ基で置換し、化合物 (6d) を製造する工程であり、第一製法工程Cに準じて行うことができる。

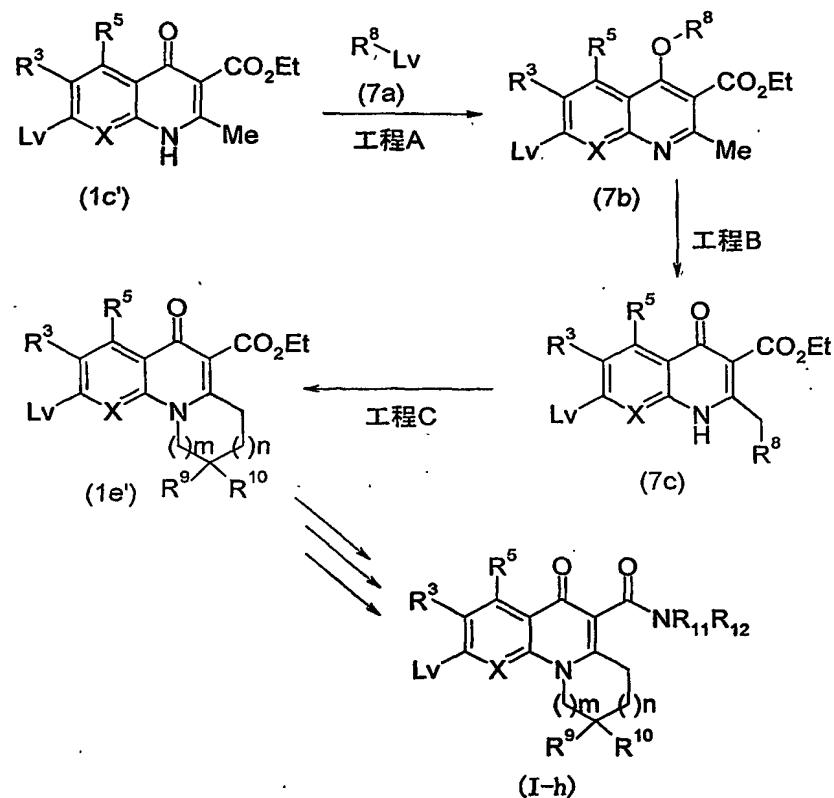
(工程E)

本工程は、化合物 (6d) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (6e) を製造する工程であり、第一製法工程Dに準じて行うことができる。

(工程F)

本工程は、化合物 (6e) 若しくはその反応性誘導体と化合物 (1i) とのアミド化により本発明化合物 (I-g) を製造する工程であり、第一製法工程Eに準じて行うことができる。

(第七製法)



(式中 R^8 はアリル、プロパルギル等の β 位に不飽和結合を有する置換されていてもよい低級アルケニル基または置換されていてもよい低級アルキニル基を、 R^9 及び R^{10} は H 又は低級アルキル基を示す。或いは、 R^9 、 R^{10} は、一体となって低級アルキリデンを示してもよい。 m 及び n は 0～3 を示す。)

本製法は、式 (I) あるいは (I-a) において R^2 と R^6 が一体となって環を形成している化合物の製造法である。

(工程 A)

本工程は、化合物 (1c') と化合物 (7a) によるアルキル化反応により、化合物 (7b) を製造する工程である。

本工程のアルキル化反応は、無溶媒下、若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル (EtOAc) 等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒、あるいはアルコール類等の溶媒中、化合物 (1c') と化合物 (7a) とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。

化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うのが有利な場合がある。

（工程B）

本工程は、化合物（7b）の分子内転位反応により、化合物（7c）を製造する工程である。

本工程の環化反応は、無溶媒下、若しくは高沸点の溶媒（1,2-ジクロロベンゼン等が好適に用いられる）存在下、加熱下乃至加熱還流下において行うことができる。

（工程C）

本工程は、R⁸がハロゲン（クロロ、ブロモが好適に用いられる）、スルホニルオキシ（メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシが好適に用いられる）等の脱離基または三重結合を有する場合に、化合物（7c）の分子内環化反応により本発明化合物（1e'）を製造する工程である。

本工程の分子内環化反応は、化合物（7c）を無溶媒下、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO 等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる）、又は金属塩塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等が好適に用いられる）の存在下に行うのが有利な場合がある。

また、工程Bの条件によっては（7c）を単離することなく一挙に（7b）より（1e'）を得ることもある。

本工程により製造された化合物（1e'）を、第一製法と同様の方法に付して、本発明化合物（I-h）を製造することができる。

さらに、式 (I) あるいは (I-a) で示されるいくつかの化合物は以上のように得られた本発明化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えは酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えは分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明有効成分あるいは化合物は、優れた血小板凝集阻害作用、P2Y12 阻害作用を有していることから、医薬、特に血小板凝集阻害剤、P2Y12 阻害剤として有用である。従つて、本発明有効成分あるいは化合物は血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環器系疾患、例えは、不安定狭心症、急性心筋梗塞及びその二次予防、肝動脈バイパス術後、PTCA 術若しくはステント留置術後の再閉塞及び再狭窄、肝動脈血栓溶解促進及び再閉塞予防等の虚血性疾患；一過性脳虚血発作 (TIA) 脳梗塞、くも膜下出血（血管れん縮）等の脳血管障害；慢性動脈閉塞症等の抹消動脈性疾患；等の予防及び／又は治療薬、並びに心臓外科又は血管外科手術時の補助薬として有用である。

本発明化合物の優れた血小板凝集作用は、以下に示す試験方法により確認された。

(1) ヒト血小板凝集阻害活性測定試験

健常人（成人男子）より 1/10 容クエン酸ナトリウムにて採血を行い、遠心処理を行うことで上清の多血小板血漿 (PRP) を分離した。PRP 中の血小板数を自動血球計数器

(MEK-6258、日本光電) で測定し、乏血小板血漿を用いて PRP 中の血小板数を $3 \times 10^8 / \text{ml}$ に調製して使用した。血小板凝集惹起剤である ADP はエム・シー・メディカル社の製品を使用した。血小板凝集は血小板凝集計 (MCM ヘマトレーサー212；エム・シー・メディカル社) を用いて測定した。即ち、PRP80 μl と本発明有効成分あるいは化合物の溶液又は溶媒 (10%DMSO) 10 μl を 37 °C で 1 分間インキュベート後、ADP (50 μM) を 10 μl 添加することで血小板凝集を惹起し、透過光の変化を 5 分間記録した。その血小板凝集曲線下面積を指標に阻害率を算出した。本発明有効成分あるいは化合物 10 μM (最終濃度)における結果を表 1 に示す。

表 1 ヒト血小板凝集阻害作用

| 被験化合物 | %阻害 |
|---------|-----|
| 実施例 18 | 92 |
| 実施例 419 | 88 |
| 実施例 429 | 88 |
| 実施例 522 | 86 |
| 実施例 557 | 81 |
| 実施例 583 | 92 |
| 実施例 603 | 81 |
| 実施例 619 | 91 |

(2) ヒト P2Y12 と 2-methylthio-ADP (2-MeS-ADP) との結合に対する置換試験

10 cm シャーレに C6-15 細胞を、 1×10^6 細胞となるように DMEM 培地を用いて播種し 1 日培養した後、プラスミド 8 μg の pEF-BOS-dhfr-ヒト P2Y12 と 0.8 μg の pEF-BOS-neo (Nucleic Acid Res., 18, 5322, 1990) をトランスフェクション試薬 (LipofectAMINE 2000 ; GIBCO BRL 社製) を用いて遺伝子導入した。

前記の遺伝子導入操作から 24 時間経過した後、遺伝子導入した細胞を回収し、0.6 mg/ml の G418 (GIBCO BRL 社製) を含有する DMEM 培地に懸濁した後、段階希釈して 10 cm シャーレに播き直した。2 週間後に出現したコロニーを個別に取得し、P2Y12 タンパク質発現 C6-15 細胞として、以下の実験に使用した (WO 02/36631、Mol.Pharmacol., 60, 432, 2001)。

P2Y12 タンパク質発現 C6-15 細胞を培養後、細胞を回収した。細胞を PBS で洗浄後、5 mmol/l の EDTA とプロテアーゼインヒビターカクテルセット CompleteTM (ベーリンガーマンハイム社製) を含有する 20 mM Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁してポリトロンにて

ホモジナイズした。超遠心を行った後、沈殿を 1 mM EDTA、100 mM NaCl および CompleteTM を含有する 50 mM Tris-HCl (pH7.4) に懸濁し、これを膜画分とした。

上記作製の P2Y12 タンパク質発現 C6-15 細胞膜画分 (100 µg/ml) 100 µl に本発明有効成分あるいは化合物の溶液を 1.5 µl と 0.75 nM [³H]-2-MeS-ADP (80 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech 社製) を 50 µl 添加し、100 mM NaCl と 50 mM MgCl₂ を含有する 50 mM Tris-HCl (pH7.4) 中で室温で 1 時間インキュベーションした後、セルハーベスターにてグラスフィルターに回収した。グラスフィルターにマイクロシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。また、同時に前述の試験において化合物を添加しないもの、100 µM 2-MeS-ADP を 1.5 µl 加えたものをそれぞれ総結合量、非特異的結合量として放射活性を測定した。総結合量、非特異的結合量をそれぞれ阻害率 0%、100% として本発明有効成分あるいは化合物の阻害率 (%) を算出した。本発明有効成分あるいは化合物 30 nM (最終濃度) における結果を表 2 に示す。

表 2 P2Y12 と 2-MeS-ADP の結合に対する阻害活性

| 被験化合物 | %阻害 |
|---------|-----|
| 実施例 18 | 96 |
| 実施例 22 | 75 |
| 実施例 28 | 63 |
| 実施例 178 | 30 |
| 実施例 259 | 52 |
| 実施例 265 | 40 |
| 実施例 279 | 31 |
| 実施例 290 | 74 |
| 実施例 336 | 46 |
| 実施例 406 | 80 |
| 実施例 425 | 93 |
| 実施例 429 | 98 |
| 実施例 463 | 62 |
| 実施例 501 | 95 |
| 実施例 522 | 80 |
| 実施例 532 | 36 |
| 実施例 583 | 80 |
| 実施例 619 | 73 |

本発明有効成分を含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明有効成分のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性

別等を考慮して適宜決定されるが、通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001～50mg/kg、好ましくは約0.001～10mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01～1mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001～1mg/kg、好ましくは約0.0001～0.1mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な効果が得られる場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、纖維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物からの製造法を参考例として説明する。

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Rf：参考例番号、Ex：実施例番号（Ex の欄に実施例番号のみが記載されている場合、その化合物がフリービーであることを示し、実施例番号の後に斜線 (/) 及び HCl が記載されている場合、その化合物が塩酸塩であることを示す。）、

Data：物理学的データ（Sal：塩（無記載はフリービーであることを示し、例えば HCl が記載されている場合、その化合物が塩酸塩であることを示す。））

R、R¹、R²、R³、R⁴、A：一般式中の置換基（Me：メチル、Et：エチル、nPr：ノルマルプロピル、iPr：イソプロピル、iBu：イソブチル、sBu：sec-ブチル、tBu：tert-ブチル、nPen：ノルマルペンチル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cPen：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シクロヘプチル、cOct：シクロオクチル、Ph：フェニル、Py：ピリジル、fur：フリル、the：チエニル、Bn：ベンジル、btria：ベンゾトリアゾリル、bimid：ベンゾイミダゾリル、pyrr：ピロリジニル、pipe：ピペリジニル、pipa：ピペラジニル、mor：モルホリニル、THF：テトラヒドロフラニル、THP：テトラヒドロピラニル、THSP：テトラヒドロチオピラニル、2-thiq：3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル、Ac：アセチル、Bz：ベンゾイル、tri：トリ、di：ジ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 4-EtO₂C-1-pipe は 4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イルを、2-the-(CH₂)₂-NH-は 2-(チオフェン-2-イル)エチルアミノを示す。）、

Syn：製造方法（数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す。2つ以上数字が書いてある場合は、前に書いてある数字から順番に対応する製造方法を行うことにより製造したことを示す。）。

参考例 1

3-プロモ-4-フルオロ安息香酸をトルエンに溶解させ、tert-ブタノール、トリエチルアミン、ジフェニルホスホリルアジドを順に加えた後、100°Cで 20 時間攪拌し、tert-ブチル (3-プロモ-4-フルオロフェニル)カルバマートを得た。

FAB-MS(Neg); 288,290($M^+ - 1$)

参考例 2

参考例 1 の化合物をトルエンに溶解させ、アニリン、炭酸セシウム、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムを順に加えた後、110°Cで 2 日間攪拌し、tert-ブチル (3-アニリノ-4-フルオロフェニル)カルバマートを得た。この化合物を EtOAc に溶解させ、4M HCl-EtOAc 溶液を加えた後、室温で 1 日間攪拌し、4-フルオロ-N³-フェニルベンゼン-1,3-ジアミンを得た。

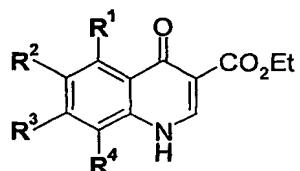
FAB-MS(Pos); 203($M^+ + 1$)

参考例 3

3,4-ジフルオロアニリンに、室温にてエトキシメチレンマロン酸ジエチルを加えた後、130°Cで 17 時間攪拌した。さらに反応液にジフェニルエーテルを加えた後、260°Cで 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷することによって得られる固体をろ取し、エチル 6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

参考例 3 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 4～10 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 3



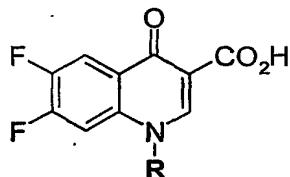
| Rf | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Data |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 3 | H | F | F | H | FAB-MS(Pos); 254(M ⁺ +1) |
| 4 | H | Br | F | H | FAB-MS(Pos); 314,316(M ⁺ +1) |
| 5 | H | F | Ph-NH- | H | FAB-MS(Pos); 327(M ⁺ +1) |
| 6 | H | H | F | H | FAB-MS(Pos); 236(M ⁺ +1) |
| 7 | H | F | F | F | FAB-MS(Pos); 272(M ⁺ +1) |
| 8 | H | Cl | F | H | FAB-MS(Pos); 270(M ⁺ +1) |
| 9 | H | Me | F | H | FAB-MS(Pos); 250(M ⁺ +1) |
| 10 | F | F | F | H | FAB-MS(Pos); 272(M ⁺ +1) |

参考例 1 1

Organic Preparations and Procedures International, 29, 231-234, 1997.に準じて製造したエチル 3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートを無水酢酸に溶解させ、室温にてオルトギ酸エチルを加えた後、150°Cで 1 時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOH に溶解させ、氷冷下にてシクロペンチルアミンを加えた後、室温で 1 時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を 1,4-ジオキサンに溶解させ、室温にて 60%水素化ナトリウムを加えた後、80°Cで 4 時間攪拌し、減圧下濃縮し、塩酸水を加えクロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物を酢酸に溶解させ、室温にて 6M HCl aq を加えた後、120°Cで 5.5 時間攪拌し、1-シクロペンチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

参考例 1 1 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 1 2 ~ 2 8 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 4



| Rf | R | Data |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 11 | cPen | FAB-MS(Pos); 294(M ⁺ +1) |
| 12 | iPr | FAB-MS(Pos); 268(M ⁺ +1) |
| 13 | Ph | FAB-MS(Pos); 302(M ⁺ +1) |
| 14 | cHex | FAB-MS(Pos); 308(M ⁺ +1) |
| 15 | cBu | FAB-MS(Pos); 280(M ⁺ +1) |
| 16 | sBu | FAB-MS(Pos); 282(M ⁺ +1) |
| 17 | (1RS,2RS,4SR) | FAB-MS(Pos); 320(M ⁺ +1) |
| 18 | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 296(M ⁺ +1) |
| 19 | iPr-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 296(M ⁺ +1) |
| 20 | nPr-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 296(M ⁺ +1) |
| 21 | CF ₃ CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 308(M ⁺ +1) |
| 22 | t-Bu-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 310(M ⁺ +1) |
| 23 | nPr-CH(Et)- | FAB-MS(Pos); 310(M ⁺ +1) |
| 24 | iBu | FAB-MS(Pos); 282(M ⁺ +1) |
| 25 | cPr | FAB-MS(Pos); 266(M ⁺ +1) |
| 26 | iBu-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 310(M ⁺ +1) |
| 27 | (nPr) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 324(M ⁺ +1) |
| 28 | 4,4-diMe-cHex | FAB-MS(Pos); 336(M ⁺ +1) |

参考例 2 9

参考例 5 の化合物を DMF に懸濁させ、氷冷下にて炭酸カリウム、ヨウ化エチルを順に加えた後、室温で 4 日間攪拌し、エチル 7-アニリノ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。この化合物を 1M NaOH aq に懸濁させ、100°Cで 1 時間攪拌し、7-アニリノ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 327(M⁺+1)

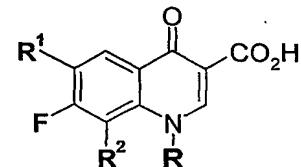
参考例 3 0

参考例 3 の化合物を DMF に懸濁させ、氷冷下にて炭酸カリウム、ヨウ化エチルを順に加えた後、室温で 24 時間攪拌し、クロロホルムで抽出し、減圧下濃縮した。得られ

た残留物を酢酸に懸濁させ、室温にて 6M HCl aq を加えた後、120°Cで 4 時間攪拌し、6,7-ジフルオロ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

参考例 3 0 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 3 1 ~ 3 9 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 5



| Rf | R ¹ | R ² | R | Data |
|----|----------------|----------------|----------|---|
| 30 | F | H | Et | FAB-MS(Pos); 254(M ⁺ +1) |
| 31 | F | H | Me | FAB-MS(Pos); 240(M ⁺ +1) |
| 32 | F | H | Bn | FAB-MS(Pos); 316(M ⁺ +1) |
| 33 | F | H | 4-MeO-Bn | FAB-MS(Pos); 346(M ⁺ +1) |
| 34 | F | H | allyl | FAB-MS(Pos); 266(M ⁺ +1) |
| 35 | H | H | Et | FAB-MS(Pos); 236(M ⁺ +1) |
| 36 | Br | H | Et | FAB-MS(Pos); 314,316(M ⁺ +1) |
| 37 | F | F | Et | FAB-MS(Pos); 272(M ⁺ +1) |
| 38 | Cl | H | Et | FAB-MS(Pos); 270(M ⁺ +1) |
| 39 | Me | H | Et | FAB-MS(Pos); 250(M ⁺ +1) |

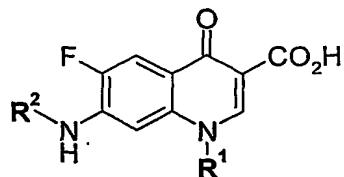
参考例 4 0

参考例 3 0 の化合物を DMSO に懸濁させ、室温にてシクロヘキシルアミンを加えた後、80°Cで 2 時間攪拌し、80%酢酸水で再結晶することによって 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.72-1.82(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.55-3.67(m,1H), 4.53(q,J=7.4Hz,2H), 6.65(dd,J=2.2,8.1Hz,1H), 6.79(d,J=7.4Hz,1H), 7.79(d,J=11.3Hz,1H), 8.83(s,1H), 15.78(s,1H)

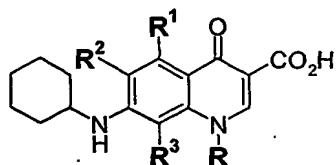
参考例 4 0 の方法と同様にして表 6 ~ 7 に示す参考例 4 1 ~ 8 7 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 6



| Rf | R ¹ | R ² | Data |
|----|----------------|----------------|-------------------------------------|
| 40 | Et | cHex | FAB-MS(Pos); 333(M ⁺ +1) |
| 41 | Et | iPr | FAB-MS(Pos); 293(M ⁺ +1) |
| 42 | Et | tBu | FAB-MS(Pos); 307(M ⁺ +1) |
| 43 | Et | 4-THP | FAB-MS(Pos); 335(M ⁺ +1) |
| 44 | Et | cPen | FAB-MS(Pos); 319(M ⁺ +1) |
| 45 | Et | 1-Boc-4-pipe | FAB-MS(Pos); 434(M ⁺ +1) |
| 46 | Et | Ph | FAB-MS(Pos); 327(M ⁺ +1) |
| 47 | Et | cHep | FAB-MS(Pos); 347(M ⁺ +1) |
| 48 | Et | cOct | FAB-MS(Pos); 361(M ⁺ +1) |
| 49 | Et | 1-Me-cHex | FAB-MS(Pos); 347(M ⁺ +1) |
| 50 | Et | 4-THSP | FAB-MS(Pos); 351(M ⁺ +1) |
| 51 | Et | 4-Me-cHex | FAB-MS(Pos); 347(M ⁺ +1) |
| 52 | Et | 4,4-diF-cHex | FAB-MS(Pos); 369(M ⁺ +1) |
| 53 | cPen | 4-THSP | FAB-MS(Pos); 391(M ⁺ +1) |
| 54 | cPen | 4,4-diF-cHex | FAB-MS(Pos); 409(M ⁺ +1) |
| 55 | cPen | 3-THP | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |

表 7



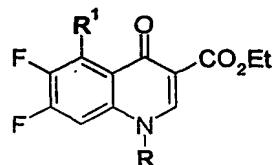
| Rf | R ¹ | R ² | R ³ | R | Data |
|----|-----------------|----------------|----------------|--|---|
| 56 | H | F | H | Me | FAB-MS(Pos); 319(M ⁺ +1) |
| 57 | H | F | H | iPr | FAB-MS(Pos); 347(M ⁺ +1) |
| 58 | H | F | H | Bn | FAB-MS(Pos); 395(M ⁺ +1) |
| 59 | H | F | H | cPen | FAB-MS(Pos); 373(M ⁺ +1) |
| 60 | H | F | H | 4-MeO-Bn | FAB-MS(Pos); 425(M ⁺ +1) |
| 61 | H | F | H | Ph | FAB-MS(Pos); 381(M ⁺ +1) |
| 62 | H | F | H | cHex | FAB-MS(Pos); 387(M ⁺ +1) |
| 63 | H | F | H | allyl | FAB-MS(Pos); 345(M ⁺ +1) |
| 64 | H | H | H | Et | FAB-MS(Pos); 315(M ⁺ +1) |
| 65 | H | Br | H | Et | FAB-MS(Pos); 393,395(M ⁺ +1) |
| 66 | H | F | F | Et | FAB-MS(Pos); 351(M ⁺ +1) |
| 67 | H | Cl | H | Et | FAB-MS(Pos); 349(M ⁺ +1) |
| 68 | H | Me | H | Et | FAB-MS(Pos); 329 (M ⁺ +1) |
| 69 | H | F | H | cBu | FAB-MS(Pos); 359(M ⁺ +1) |
| 70 | H | F | H | sBu | FAB-MS(Pos); 361(M ⁺ +1) |
| 71 | H | F | H | | FAB-MS(Pos); 399(M ⁺ +1) |
| 72 | H | F | H | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 73 | H | F | H | iPr-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 74 | H | F | H | nPr-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 75 | H | F | H | CF ₃ CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 387(M ⁺ +1) |
| 76 | H | F | H | t-Bu-CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 389(M ⁺ +1) |
| 77 | H | F | H | nPr-CH(Et)- | FAB-MS(Pos); 389(M ⁺ +1) |
| 78 | H | F | H | iBu | FAB-MS(Pos); 361(M ⁺ +1) |
| 79 | H | F | H | cPr | FAB-MS(Pos); 345(M ⁺ +1) |
| 80 | H | F | H | iBu-CH(Et)- | FAB-MS(Pos); 389(M ⁺ +1) |
| 81 | H | F | H | (nPr) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 403(M ⁺ +1) |
| 82 | H | F | H | 4,4-diMe-cHex | FAB-MS(Pos); 415(M ⁺ +1) |
| 83 | H | F | H | (FCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 383(M ⁺ +1) |
| 84 | H | F | H | H ₂ C=C(CH ₂ F)- | FAB-MS(Pos); 363(M ⁺ +1) |
| 85 | NHMe | F | H | Et | ESI-MS(Pos); 362(M ⁺ +1) |
| 86 | NH(cHex) | F | H | Et | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 87 | NH ₂ | F | H | Et | FAB-MS(Pos); 348(M ⁺ +1) |

参考例 8 8

参考例 10 の化合物を DMF に懸濁させ、氷冷下にて炭酸カリウム、ヨウ化エチルを順に加えた後、室温で 2 日間攪拌し、エチル 1-エチル-5,6,7-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

参考例 8 8 の方法と同様にして表 8 に示す参考例 8 9 ~ 9 1 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 8



| Rf | R ¹ | R | Data |
|----|----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 88 | F | Et | FAB-MS(Pos); 300(M ⁺ +1) |
| 89 | H | (1,3-dioxolan-2-yl)-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 340(M ⁺ +1) |
| 90 | H | tBuO ₂ CCH ₂ - | FAB-MS(Pos); 368(M ⁺ +1) |
| 91 | H | tBuO ₂ CCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 382(M ⁺ +1) |

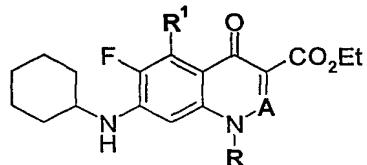
参考例 9 2、参考例 9 3

参考例 8 8 の化合物を DMSO に溶解させ、シクロヘキシルアミンを加え、80°C で 1 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-5,6-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート（参考例 9 2）とエチル 5-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート（参考例 9 3）を得た。

参考例 9 3 FAB-MS(Pos); 379(M⁺+1)

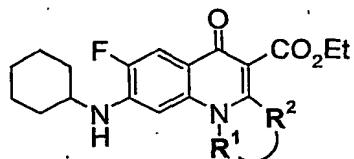
参考例 9 2 の方法と同様にして表 9 ~ 1 0 に示す参考例 9 4 ~ 1 0 3、及び、参考例 1 0 4 ~ 1 0 6 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 9



| Rf | R ¹ | R | A | Data |
|-----|----------------|---------------------------------------|----|-------------------------------------|
| 92 | F | Et | CH | FAB-MS(Pos); 379(M ⁺ +1) |
| 94 | H | (1,3-dioxolan-2-yl)-CH ₂ - | CH | FAB-MS(Pos); 419(M ⁺ +1) |
| 95 | H | tBuO ₂ CCH ₂ - | CH | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 96 | OMe | Et | CH | ESI-MS(Pos); 392(M ⁺ +1) |
| 97 | H | tBuO ₂ CCH(Me)- | CH | ESI-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 98 | H | cPen | N | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 99 | F | (Et) ₂ CH- | CH | FAB-MS(Pos); 421(M ⁺ +1) |
| 100 | AcN(Me)- | (Et) ₂ CH- | CH | ESI-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |

表 10



| Rf | -R ¹ -R ² - | Data |
|-----|--|-------------------------------------|
| 101 | -(CH ₂) ₃ - | ESI-MS(Pos); 373(M ⁺ +1) |
| 102 | -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | ESI-MS(Pos); 385(M ⁺ +1) |
| 103 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | ESI-MS(Pos); 399(M ⁺ +1) |

参考例 104

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロヘキシル-6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 415(M⁺+1)

参考例 105

エチル 9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-6-オキソ-6H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 383(M⁺+1)

参考例 106

エチル [7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 376(M⁺+1)

参考例 107

エチル 3- (シクロヘキシルアミノ) ブタ-2-エノアートのジオキサン溶液に氷冷下トリエチルアミン、2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロリドを加え、室温で 30 分間、65°Cで 1 時間攪拌し、エチル 3- (シクロヘキシルアミノ) -2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル) ブタ-2-エノアートを得た。

FAB-MS(Pos); 356(M⁺+1)

参考例 108

参考例 107 の化合物のジオキサン溶液に 60% 水素化ナトリウムを加え、70°Cで 2 時間攪拌し、エチル 1-シクロヘキシル-6,7-ジフルオロ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノ

リン-3-カルボキシラートを得た。

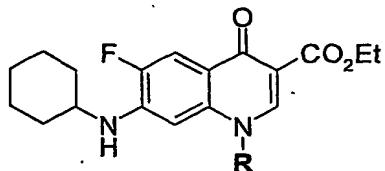
FAB-MS(Pos); 336(M⁺+1)

参考例 109

エチル 3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートを無水酢酸に溶解させ、室温にてオルトギ酸エチルを加えた後、140°Cで 12 時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOH に溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン、テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩の EtOH 溶液を加え、氷冷下にて 30 分間、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物の 1,4-ジオキサンに懸濁液に、60%水素化ナトリウムを加え、80°C で 1.5 時間攪拌し、エチル 6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。このものを DMSO に懸濁させ、シクロヘキシリルアミンを加えた後、100°Cで 22 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシリルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

参考例 109 の方法と同様にして表 11 に示す参考例 110～125 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した（ただし、参考例 123 及び 124 は対応する原料中の水酸基が *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護されたものを原料として用いた。）。

表 1 1



| Rf | R | Data |
|-----|--------------------------------------|--------------------------------|
| 109 | 3-THF | FAB-MS(Pos); 403($M^+ + 1$) |
| 110 | 2,2- diMe-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos); 447($M^+ + 1$) |
| 111 | (3R)-3-THF | FAB-MS(Pos); 403($M^+ + 1$) |
| 112 | (3S)-3-THF | FAB-MS(Pos); 403($M^+ + 1$) |
| 113 | cyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 399($M^+ + 1$) |
| 114 | oxetan-3-yl | FAB-MS(Pos); 389($M^+ + 1$) |
| 115 | 4-THP | FAB-MS(Pos); 417($M^+ + 1$) |
| 116 | | FAB-MS(Pos); 427($M^+ + 1$) |
| 117 | 1-Boc-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 502($M^+ + 1$) |
| 118 | 1-Boc-4-pipe | FAB-MS(Pos); 516($M^+ + 1$) |
| 119 | 1-Boc-azetidin-3-yl | FAB-MS(Pos); 488($M^+ + 1$) |
| 120 | tBu | FAB-MS(Pos); 389($M^+ + 1$) |
| 121 | MeO(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 391($M^+ + 1$) |
| 122 | CF ₃ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 429($M^+ + 1$) |
| 123 | | FAB-MS(Pos); 489($M^+ + 1$) |
| 124 | HO(CH ₂) ₃ - | ESI-MS(Neg); 389 ($M^+ - 1$) |
| 125 | 3-methylcyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 413($M^+ + 1$) |

参考例 1 2 6

参考例 1 0 5 の化合物のトリフルオロ酢酸溶液にパラジウム-炭素を加え、水素加圧下 12 時間攪拌し、エチル 9- (シクロヘキシルアミノ) -8-フルオロ-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 387($M^+ + 1$)

参考例 1 2 7

参考例 9 5 の化合物を塩化メチレンに溶解させ、トリフルオロ酢酸を加えた後、室温で 24 時間攪拌し、[7-(シクロヘキシルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)-6-フルオロ-4-オキソキノリン-1(4H)-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩を得た。

FAB-MS(Pos); 391($M^+ + 1$)

参考例 1 2 7 と同様にして参考例 1 2 8 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 1 2 8

2-[7-(シクロヘキシルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)-6-フルオロ-4-オキソキノリン-1(4H)-イル]プロピオン酸

ESI-MS(Pos); 405($M^+ + 1$)

参考例 129

参考例 127 の化合物を THF に溶解させ、氷冷下にて 1,1'-カルボニルジイミダゾールを加えた後、氷冷下で 1 時間攪拌し、その後反応液に水を加え、水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で 4 時間攪拌しエチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 377($M^+ + 1$)

参考例 129 と同様にして参考例 130 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 130

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

ESI-MS(Pos); 391($M^+ + 1$)

参考例 131

参考例 129 の化合物を塩化メチレンに溶解させ、氷冷下にてピリジニウムパラトルエンスルホナート、ジヒドロピランを順に加えた後、室温で 3 日間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 461($M^+ + 1$)

参考例 132

参考例 127 の化合物を THF に溶解させ、氷冷下にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを加えた後、室温にて 2.5 時間攪拌した。この反応液に氷冷下にてメチルアミン水溶液を加えた後、室温にて 1 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 404($M^+ + 1$)

参考例 132 と同様にして、参考例 133～134 をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 133

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 473($M^+ + 1$)

参考例 134

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 460($M^+ + 1$)

参考例 135

参考例 110 の化合物に 70% 酢酸水溶液を加えた後、80°C にて 18 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 407($M^+ + 1$)

参考例 136

参考例 135 の化合物を DMF に溶解させ、ヨウ化メチル、酸化銀を加えた後、室温にて 51 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-メトキシ-1-(メトキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 435($M^+ + 1$)

参考例 137

参考例 129 の化合物を塩化メチレンに溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン、塩化メタンスルホニルを加え、室温にて 2 時間攪拌し、メシリル体を得た。メシリル体を DMF に溶解させ、アジ化ナトリウムを加え、室温下 5 時間攪拌し、アジド体を得た。アジド体を THF に溶解させ、トリフェニルホスフィンを加え、50°C にて 1 時間攪拌後、水を加え、80°C にて一晩攪拌した。得られた反応液に、ピリジン、無水酢酸を加え、室温にて 3 時間攪拌し、エチル 1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオ

ロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 418($M^+ + 1$)

参考例 137 と同様にして、参考例 138～140 をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 138

エチル 1-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

ESI-MS(Pos); 432($M^+ + 1$)

参考例 139

エチル 1-{2-(アセチルアミノ)-1-[(アセチルアミノ)メチル]エチル}-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 489($M^+ + 1$)

参考例 140

エチル 1-[2-(アセチルアミノ)-1-メチルエチル]-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

ESI-MS(Pos); 432($M^+ + 1$)

参考例 141

参考例 117 の化合物を EtOAc に懸濁させ、氷冷下 4 M HCl EtOAc 溶液を加えた。そのまま 1 時間、室温で一晩、50°C にて一晩攪拌したのち、室温にて不溶物を濾取し乾燥した。このものを塩化メチレンに懸濁させ、氷冷下酢酸ナトリウム、ホルムアルデヒド液 (36%)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、そのまま 45 分間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 416($M^+ + 1$)

参考例 141 と同様にして、参考例 142～143 をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 142

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 430($M^+ + 1$)

参考例 143

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 402($M^+ + 1$)

参考例 144

エチル 3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパノアートに 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール、トリエチルアミンを加え、60°Cで4日間攪拌し、エチル 3-オキソ-2-ピロリジン-2-イリデン-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパノアートを得た。

ESI-MS(Pos); 314($M^+ + 1$)

参考例 145

参考例 144 の化合物のジオキサン溶液に 60% 水素化ナトリウムを加え、室温で 1 時間攪拌し、エチル 7,8-ジフルオロ-5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キノリン-4-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 294($M^+ + 1$)

参考例 146

参考例 130 の化合物の塩化メチレン溶液に、-78°Cでジエチルアミノ硫黄トリフルオロドを加え、2 時間かけて室温まで徐々に昇温し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-(2-フルオロ-1-メチルエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 393($M^+ + 1$)

参考例 147

参考例 130 の化合物の塩化メチレン溶液に、0°Cでトリエチルアミン、塩化メタンスルホニルを加え、そのまま 1 時間攪拌し、メシル体を得た。メシル体を THF に溶解させ、カリウム *tert*-ブトキシドを加え、室温にて 3 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルア

ミノ)-6-フルオロ-1-イソプロペニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 373($M^+ + 1$)

参考例 148

参考例 137 の化合物の DMF 溶液に水素化ナトリウム、ヨウ化メチルを 0°C にて加え、5 時間攪拌し、エチル 1-{2-[アセチル(メチル)アミノ]エチル}-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 446($M^+ + 1$)

参考例 148 と同様にして、参考例 149 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 149

エチル 1-{2-[アセチル(メチル)アミノ]-1-メチルエチル}-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

ESI-MS(Pos); 446($M^+ + 1$)

参考例 150

参考例 102 の化合物の EtOH 溶液にパラジウム-炭素、濃塩酸を加え、水素雰囲気下 12 時間攪拌し、エチル 8-(シクロヘキシルアミノ)-7-フルオロ-1-メチル-5-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キノリン-4-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 387($M^+ + 1$)

参考例 150 と同様にして、参考例 151 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 151

エチル 9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-2-メチル-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボキシラート

ESI-MS(Pos); 401($M^+ + 1$)

参考例 152

エチル 6,7-ジフルオロ-4-ヒドロキシシンノリン-3-カルボキシラートの DMF 溶液に炭酸カリウム、ヨードシクロペンタンを加え、80°C で 40 分間攪拌し、エチル 1-シクロペンチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 323($M^+ + 1$)

参考例 152 と同様にして、参考例 153 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 153

エチル 1-(1-エチルプロピル)-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 325($M^+ + 1$)

参考例 154、参考例 155

エチル 3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパノアートを無水酢酸に溶解し、室温にてオルトギ酸エチルを加えた後、140°Cで 3 時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOH に溶解させ、氷冷下にて[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]アミン塩酸塩、トリエチルアミンを加えた後、室温で 30 分間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をアセトニトリルに溶解させ、室温にて炭酸カリウムを加えた後、50°Cで 15 時間攪拌し、さらに 80°Cで 7 時間攪拌し、エチル 6,7-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート（参考例 154）とエチル 6,7-ジフルオロ-1-[1-(フルオロメチル)ビニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート（参考例 155）を得た。

参考例 154 FAB-MS(Pos); 332($M^+ + 1$)

参考例 155 FAB-MS(Pos); 312($M^+ + 1$)

参考例 156

3,4,5-トリフルオロアニリンの 1,2-ジクロロエタン溶液に 3-ペンタノン、酢酸、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で 14 時間攪拌し、N-(1-エチルプロピル)-3,4,5-トリフルオロアニリンを得た。

EI-MS(Pos); 217(M^+)

参考例 157

参考例 156 の化合物にジエチル (エトキシメチレン)マロナートを加え、130°Cで 20

時間攪拌し、ジエチル {[(1-エチルプロピル)(3,4,5-トリフルオロフェニル)アミノ]メチレン}マロナートを得た。

FAB-MS(Pos); 388($M^+ + 1$)

参考例 158

参考例 157 の化合物にポリリン酸を加え、130°Cで 30 分間攪拌し、エチル 1-(1-エチルプロピル)-5,6,7-トリフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 342($M^+ + 1$)

参考例 159

リチウムメトキシドのトルエン懸濁液に参考例 88 の化合物を加え、室温で 3 日間攪拌し、エチル 1-エチル-6,7-ジフルオロ-5-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 312($M^+ + 1$)

参考例 159 と同様にして、参考例 160 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 160

5-(ベンジルオキシ)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

ESI-MS(Pos); 481($M^+ + 1$)

参考例 161

参考例 88 の化合物のトルエン懸濁液にメチルアミン水溶液を加え、70°Cで 20 時間攪拌し、エチル 1-エチル-6,7-ジフルオロ-5-(メチルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

ESI-MS(Pos); 311($M^+ + 1$)

参考例 161 と同様にして、参考例 162 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 162

エチル 5-(ベンジルアミノ)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラート

FAB-MS(Pos); 387(M^++1)

参考例 163

3-メチルシクロペンタ-3-エン-1-カルボン酸をトルエンに溶解させ、tert-ブタノール、トリエチルアミン、ジフェニルホスホリルアジドを順に加えた後、90°Cで3日間攪拌し、tert-ブチル(3-メチルシクロペント-3-エン-1-イル)カルバマートを得た。

NMR($CDCl_3$) δ ; 1.44(s,9H), 1.71(brs,3H), 2.02-2.18(m,2H), 2.58-2.77(m,2H), 4.27(brs,1H), 4.69(brs,1H), 5.25(brs,1H)

参考例 164

参考例 163 の化合物を塩化メチレンに溶解させ、トリフルオロ酢酸を加えた後、室温で4時間攪拌し、3-メチルシクロペンタ-3-エン-1-アミン トリフルオロ酢酸塩を得た。

エチル 3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートを無水酢酸に溶解させ、オルトギ酸エチルを加えた後、150°Cで2時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を EtOH に溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン、3-メチルシクロペンタ-3-エン-1-アミントリフルオロ酢酸塩を順に加え、氷冷下18時間攪拌し、エチル 2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[(3-メチルシクロペンタ-3-エン-1-イル)アミノ]アクリラートを得た。得られた化合物を 1,4-ジオキサンに溶解させ、水素化ナトリウムを加えた後、50°Cで3時間攪拌し、エチル 6,7-ジフルオロ-1-(3-メチルシクロペンタ-3-エン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 334(M^++1)

参考例 165

参考例 162 の化合物を EtOH-酢酸に溶解させ、パラジウム-炭素(10%)を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌し、エチル 5-アミノ-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

FAB-MS(Pos); 297(M^++1)

参考例 166

エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートのベンゼン溶液に 3-ペンタノ

ン、p-トルエンスルホン酸 1 水和物を加え、加熱還流下 34 時間攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,2-ジエチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

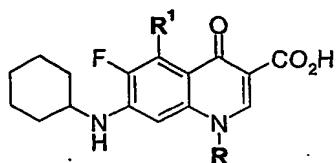
FAB-MS(Pos); 475($M^+ + 1$)

参考例 167

参考例 92 の化合物を EtOH-THF に溶解させ、2M NaOH aq を加えた後、室温で 12 時間攪拌し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-5,6-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

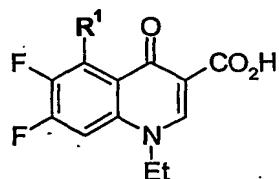
参考例 167 と同様にして、表 12～15 に示す参考例 168～214 をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

表 1 2



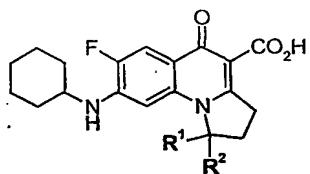
| Rf | R ¹ | R | Data |
|-----|----------------|---|-------------------------------------|
| 167 | F | Et | FAB-MS(Pos); 351(M ⁺ +1) |
| 168 | H | (1,3-dioxolan-2-yl)-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 391(M ⁺ +1) |
| 169 | H | 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos); 419(M ⁺ +1) |
| 170 | H | 3-THF | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 171 | H | (3R)-3-THF | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 172 | H | (3S)-3-THF | FAB-MS(Pos); 375(M ⁺ +1) |
| 173 | H | cyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 371(M ⁺ +1) |
| 174 | H | oxetan-3-yl | FAB-MS(Pos); 361(M ⁺ +1) |
| 175 | H | 4-THP | FAB-MS(Pos); 389(M ⁺ +1) |
| 176 | H | | FAB-MS(Pos); 399(M ⁺ +1) |
| 177 | H | 1-Boc-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 178 | H | 1-Boc-4-pipe | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 179 | H | tBu | FAB-MS(Pos); 361(M ⁺ +1) |
| 180 | H | MeO(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 363(M ⁺ +1) |
| 181 | H | CF ₃ CH(Me)CH- | FAB-MS(Pos); 401(M ⁺ +1) |
| 182 | H | | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 183 | H | 2-THP-O-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 433(M ⁺ +1) |
| 184 | H | MeNH(CO)CH ₂ - | ESI-MS(Pos); 376(M ⁺ +1) |
| 185 | H | (4-Me-1-pipe)(CO)CH ₂ - | ESI-MS(Pos); 445(M ⁺ +1) |
| 186 | H | (4-mor)(CO)CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 187 | H | (MeOCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 407(M ⁺ +1) |
| 188 | H | AcNH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 390(M ⁺ +1) |
| 189 | H | AcNH(CH ₂) ₃ - | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 190 | H | (AcNHCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 191 | H | 1-Me-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 388(M ⁺ +1) |
| 192 | H | 1-Me-4-pipe | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 193 | H | 1-Me-azetidin-3-yl | FAB-MS(Pos); 374(M ⁺ +1) |
| 194 | OMe | Et | ESI-MS(Pos); 363(M ⁺ +1) |
| 195 | H | FCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 365(M ⁺ +1) |
| 196 | H | isopropenyl | FAB-MS(Pos); 345(M ⁺ +1) |
| 197 | H | AcNHCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 198 | H | AcN(Me)(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 199 | H | AcN(Me)CH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 200 | NH(cHex) | Et | FAB-MS(Pos); 351(M ⁺ +1) |
| 201 | NHMe | Et | ESI-MS(Pos); 283(M ⁺ +1) |
| 202 | H | 3-methylcyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 385(M ⁺ +1) |
| 203 | H | 2-THP-OCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 204 | H | 2,2-diethyl-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 205 | F | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 393(M ⁺ +1) |
| 206 | AcN(Me)- | (Et) ₂ CH- | ESI-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |

表13



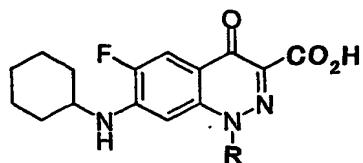
| Rf | R ¹ | Data |
|-----|-----------------|-------------------------------------|
| 207 | NH ₂ | FAB-MS(Pos); 269(M ⁺ +1) |
| 208 | NHMe | ESI-MS(Pos); 283(M ⁺ +1) |
| 209 | NH(cHex) | FAB-MS(Pos); 351(M ⁺ +1) |

表14



| Rf | R ¹ | R ² | Data |
|-----|-------------------|----------------|-------------------------------------|
| 210 | H | H | FAB-MS(Pos); 345(M ⁺ +1) |
| 211 | Me | H | FAB-MS(Pos); 359(M ⁺ +1) |
| 212 | CH ₂ = | | FAB-MS(Pos); 357(M ⁺ +1) |

表1~5



| Rf | R | Data |
|-----|-----------------------|-------------------------------------|
| 213 | cPen | FAB-MS(Pos); 374(M ⁺ +1) |
| 214 | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 376(M ⁺ +1) |

参考例215

参考例104の化合物のEtOH-THF溶液にLiOH aqを加え、60°Cで24時間、80°Cで24時間攪拌し7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 387(M⁺+1)

参考例215と同様にして、参考例216～220をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例216

9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-6-オキソ-6H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボン酸

FAB-MS(Pos); 355($M^+ + 1$)

参考例 217

エチル [7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-イソプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]カルボン酸

FAB-MS(Pos); 348($M^+ + 1$)

参考例 218

エチル 9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボン酸

FAB-MS(Neg); 357($M^+ - 1$)

参考例 219

9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-2-メチレン-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボン酸

FAB-MS(Pos); 371($M^+ + 1$)

参考例 220

9-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-2-メチル-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]キノリン-5-カルボン酸

FAB-MS(Pos); 373($M^+ + 1$)

参考例 221

3,4-ジフルオロアニリンの塩酸水溶液に、氷冷下亜硝酸ナトリウム水溶液を滴下し同温度にて 1.5 時間攪拌した。別の反応容器に用意したシアノ酢酸エチル、酢酸ナトリウムの EtOH-水溶液に、氷冷下にて先の反応液を滴下したのち、室温にて 2 時間攪拌し、エチル シアノ[(3,4-ジフルオロフェニル)ジアゼニル]アセタートを得た。

FAB-MS(Pos); 254($M^+ + 1$)

参考例 222

参考例 221 の化合物をアセトニトリルに懸濁させ、ヨー化エチル、炭酸カリウムを加えた後、50°Cで 7 日間攪拌し、エチル 2-シアノ[(3,4-ジフルオロフェニル)(エチル)ヒ

ドラゾノ]アセタートを得た。

FAB-MS(Pos); 282($M^+ + 1$)

参考例 2 2 3

参考例 2 2 2 の化合物を EtOH に懸濁させ、氷冷下にて NaOH aq を加えた後、室温にて 2 時間攪拌し、2-シアノ[(3,4-ジフルオロフェニル)(エチル)ヒドラゾノ]酢酸を得た。

FAB-MS(Pos); 254($M^+ + 1$)

参考例 2 2 4

参考例 2 2 3 の化合物をトルエンに懸濁させ、塩化チオニルを加えた後、90°C で 1.5 時間攪拌し、減圧下濃縮した。トルエンで共沸し、得られた残渣にヘキサンを加え析出した固体をろ取した。得られた固体をジクロロエタンに溶解させ、塩化アルミニウムを加えた後、55 度にて 24 時間攪拌し、さらに 23 時間還流し、1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボニトリルを得た。

FAB-MS(Pos); 236($M^+ + 1$)

参考例 2 2 5

参考例 2 2 4 の化合物を DMSO に溶解させ、シクロヘキシリルアミンを加えた後、80°C で 3 時間攪拌し、7-(シクロヘキシリルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボニトリルを得た。

FAB-MS(Pos); 315($M^+ + 1$)

参考例 2 2 6

参考例 2 2 5 の化合物を酢酸に溶解させ、HCl aq を加えた後、120°C で 2 日間攪拌し、7-(シクロヘキシリルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 334($M^+ + 1$)

参考例 2 2 7

参考例 4 0 の化合物の化合物に DMF、N-クロロこはく酸イミドを加え、100°C で 14 時間攪拌し、8-クロロ-7-(シクロヘキシリルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 367($M^+ + 1$)

参考例 228

参考例 153 の化合物の DMSO 溶液にシクロヘキシリアミンを加え、80°Cで 14 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をエタノールに溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で 2 時間攪拌し、7-(シクロヘキシリアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 376($M^+ + 1$)

参考例 229

参考例 154 の化合物の酢酸溶液に水、濃塩酸を加え、100°Cで 5 時間攪拌し、6,7-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 304($M^+ + 1$)

参考例 229 と同様にして、参考例 230 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 230

6,7-ジフルオロ-1-[1-(フルオロメチル)ビニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

FAB-MS(Pos); 284($M^+ + 1$)

参考例 231

参考例 130 の化合物を塩化メチレンに溶解させ、ピリジニウムパラトルエンスルホナート、ジヒドロピランを順に加えた後、室温で終夜攪拌し、エチル 7-(シクロヘキシリアミノ)-6-フルオロ-1-[1-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。得られた化合物を EtOH-THF に懸濁させ、1M NaOH aq を加え、終夜攪拌し 7-(シクロヘキシリアミノ)-6-フルオロ-1-[1-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 447(M⁺+1)

参考例 232

参考例 40 の化合物の化合物を DMF に懸濁させ、室温にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを加えた後、100°Cで 24 時間攪拌し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-3-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)キノリン-4(1H)-オンを得た。

NMR(CDCl₃) δ ; 1.25-1.53(m,5H), 1.59(t,J=7.6Hz,3H), 1.65-1.76(m,1H), 1.80-1.90(m,2H), 2.05-2.15(m,2H), 3.34-3.45(m,1H), 4.22(q,J=7.6Hz,2H), 4.57-4.66(m,1H), 6.44(d,J=6.4Hz,1H), 7.04-7.05(m,1H), 7.51-7.53(m,1H), 7.99(d,J=12.0Hz,1H), 8.12(s,1H), 8.15-8.16(m,1H).

参考例 233

参考例 30 の化合物より、後述の実施例 16 と同様の方法により tert-ブチル {[(6,7-ジフルオロ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}アセタートを得た。

FAB-MS(Pos); 367(M⁺+1)

参考例 233 と同様にして、参考例 234 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 234

エチル {[(5-アミノ-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}アセタート

FAB-MS(Pos); 354(M⁺+1)

参考例 235

参考例 234 の化合物に無水酢酸を加え、120°Cで 4 時間攪拌し、エチル {[(5-(アセチルアミノ)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}アセタートを得た。

FAB-MS(Pos); 396(M⁺+1)

参考例 235 と同様にして、参考例 236 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 236

エチル [5-(アセチルメチルアミノ)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノ

リン-3-イル]カルボン酸

ESI-MS(Pos); 395($M^+ + 1$)

参考例 237

(2-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}エチル)ホスホン酸をベンゼンに懸濁させ、ベンジル *N,N*-ジシクロヘキシルイミドカルバマートを加えた後、還流条件下で4時間攪拌し、ジベンジル (2-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}エチル)ホスホナートを得た。

FAB-MS(Pos); 528($M^+ + 1$)

参考例 238

参考例 237 の化合物を DMF に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミンを加えた後、室温で2日間攪拌し、ジベンジル (2-アミノエチル)ホスホナートを得た。さらに得られたホスホナートにシュウ酸を加えることで、ジベンジル (2-アミノエチル)ホスホナート・シュウ酸塩を得た。

FAB-MS(Pos); 306($M^+ + 1$)

参考例 239

ジエチル [2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1,1-ジフルオロエチル]ホスホナートの塩化メチレン溶液にヒドラジン 1 水和物を加え、室温にて 1 時間攪拌し、ジエチル (2-アミノ-1,1-ジフルオロエチル)ホスホナートを得た。

ESI-MS(Pos); 218($M^+ + 1$)

参考例 240

ジエチル ピリジン-3-イルホスホナートを EtOH-酢酸に溶解させ、酸化白金を加え、3.4kgf/cm² の水素下 120 時間攪拌し、ジエチル ピペリジン-3-イルホスホナートを得た。

ESI-MS(Pos); 222($M^+ + 1$)

参考例 240 と同様にして、参考例 241 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 241

ジエチル (ピペリジン-2-イルメチル)ホスホナート

FAB-MS(Pos); 236($M^+ + 1$)

参考例 242

ベンジル ((3aRS,4SR,6RS,6aRS)-6-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソル-4-イル)カルバマートの EtOH 溶液に、パラジウム-炭素(10%)を加え、水素雰囲気下終夜攪拌し、(3aRS,4SR,6RS,6aRS)-6-{{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2,2-ジメチルテトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソル-4-アミンを得た。

FAB-MS(Pos); 288(M^++1)

参考例 243

ジエチル (1-シアノ-2-フェニルエチル)ホスホナートの EtOH 溶液に酸化白金、c.HCl を加え水素雰囲気下終夜攪拌しジエチル [2-アミノ-1-(シクロヘキシルメチル)エチル]ホスホナートを得た。

FAB-MS(Pos); 278(M^++1)

実施例 1

参考例 5 9 の化合物 400 mg を DMF 5.0 ml に懸濁させ、室温にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 350 mg を加えた後、100°C で 20 時間攪拌した。得られた反応液に、氷冷下にてトリエチルアミン 0.2 ml、グリシンエチルエステル 塩酸塩 180 mg を順に加えた後、さらに室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH から再結晶することによって、エチル ({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 408 mg を得た。

実施例 2

参考例 232 の化合物 300 mg を DMF 5.0 ml に溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン 0.2 ml、グリシンエチルエステル 塩酸塩 120 mg を順に加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH から再結晶

することによって、エチル ({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 219 mg を得た。

実施例 3

参考例 2 3 2 の化合物を DMF 3.0 ml に溶解させ、氷冷下にて O-トリメチルシリルヒドロキシルアミン 150 mg を加えた後、50°Cで 5.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、MeOH 5.0 ml を加え、氷冷下にて 1M HCl aq 4.0 ml を加え、室温で 2 時間、ついで 50°Cで 2.5 時間攪拌した。室温まで放冷して得られる固体を EtOAc で洗浄し、さらに 80% 酢酸水で再結晶することで 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 141 mg を得た。

実施例 4

実施例 5 6 の化合物 300 mg を EtOH 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 3M HCl aq 1.0 ml を加えた後、50°Cで 22 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、1M NaOH aq で中和し、10% MeOH-クロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH で洗浄することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-N-[(1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-トリヒドロキシシクロペンチル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 230 mg を得た。

実施例 5

実施例 5 1 の化合物 360 mg を塩化メチレン 5.0 ml に溶解させ、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 2.0 ml を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって、(4S)-4-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-5-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタノン酸 282 mg を得た。

実施例 6

実施例 1 の化合物 300 mg を EtOH 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 1M NaOH aq 0.8 ml を加えた後、室温で 25 時間攪拌した。反応液に水を加え、1M HCl aq で中和した。

析出する固体をろ取し、EtOH で洗浄することによって、{[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)酢酸 263 mg を得た。

実施例 7

実施例 4 4 の化合物 1.106 g のクロロホルム 20 ml 溶液に、氷冷下で臭化トリメチルシリラン (TMSBr) 2.23 ml をゆっくりと加え、氷冷下で 30 分間、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、MeOH 15 ml を加えた。再度減圧下濃縮し、エーテル及び少量の MeOH を加え、生じた不溶物を濾取した。このものに 1M NaOH aq 10 ml、MeOH、水を加え、不溶物を濾去したのち、1M HCl aq 11 ml を加え、生じた沈殿を濾取した。80% EtOH aq で洗浄し、[2-{[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ]エチル]ホスホン酸 841 mg を得た。

実施例 8

実施例 3 7 4 の化合物 250 mg を EtOAc 2.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 4M HCl-EtOAc 溶液 2.0 ml を加えた後、室温で 4 日間攪拌した。析出する固体をろ過し、EtOAc で洗浄することによって、{[1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)酢酸 塩酸塩 210 mg を得た。

実施例 9

実施例 1 6 3 の化合物 300 mg を THF 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 200 mg を加えた後、室温で 17 時間攪拌した。得られる反応液に氷冷下にて 28% アンモニア水 1.0 ml を加えた後、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH から再結晶することによって、N-(4-アミノ-4-オキソブチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 214 mg を得た。

実施例 10

実施例 1 6 1 の化合物 210 mg を DMF 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にてエトキシカルボニルピペラジン 0.1 ml、WSC・HCl 130 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 100

mg を順に加えた後、室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を飽和 NaHCO_3 aq.、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH で洗浄することによって、エチル 4-[({7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ)アセチル]ピペラジン-1-カルボキシラート 228 mg を得た。

実施例 1 1

実施例 1 9 6 の化合物 530 mg をアセトン 10 ml-水 3.0 ml の混合溶媒に懸濁させ、室温にて N -メチルモルホリン- N -オキシド 0.30 g、 OsO_4 (2.5wt% in tBuOH) 2.0 ml を順に加えた後、室温で 1 週間攪拌した。反応液に水を加え、室温にてチオ硫酸ナトリウム 2.0 g を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液の不溶物をろ過して取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。得られる固体を水で洗浄することによって、エチル 4-[({7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ)アセタート 190 mg を得た。

実施例 1 2

実施例 7 2 の化合物 423 mg をクロロホルム 5 ml と MeOH 5 ml に懸濁させ、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 126 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。得られた反応液にメチル-1-プロモ-1-デオキシ-2,3,4-トリ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシドウロナート 1.17 g を加え室温で 1 時間攪拌した。さらに、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 126 mg とメチル-1-プロモ-1-デオキシ-2,3,4-トリ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシドウロナート 1.17 g を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液に水 15 ml と MeOH 5 ml と炭酸ナトリウム 1.0 g を加え室温で 1.5 時間攪拌した。さらに、水 30 ml と MeOH 220 ml と炭酸ナトリウム 1.0 g を加え室温で 30 分間攪拌した後、酢酸で中和し室温で 12 時間攪拌した。生じた不溶物を濾去し、濾液に水を加えた後、クロロホルムで洗浄し、得られた水溶液を減圧下濃縮した。残留物を ODS カラムクロマトグラフィーで精製し、3-[({7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ)フェニル β -D-グルコピラノシドウロン酸 168 mg を得た。

実施例 1 3

参考例 2 3 3 の化合物 0.20 g を DMSO 5.0 ml に溶解させ、室温にてシクロヘキシルメチルアミン 0.2 ml を加えた後、80°Cで 19 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、tert-ブチル [({7-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]アセタート 0.23 g を得た。

上記 tert-ブチルエステル体 0.23 g を塩化メチレン 5.0 ml に溶解させ、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 2.0 ml を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えることによって析出する固体を濾取することによって、[({7-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]酢酸 102 mg を得た。

実施例 1 4

実施例 2 1 0 の化合物 253 mg の THF 10 ml 懸濁液に、酢酸ナトリウム 89 mg、ホルムアルデヒド液 (37%) 55 μ l、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 177 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 aq を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル [({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]アセタート 146 mg を得た。

実施例 1 5

実施例 4 1 2 の化合物 0.45 g を塩化メチレン 10 ml に溶解させ、氷冷下にて臭化トリメチルシラン 1.0 ml を加えた後、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、MeOH を加え室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、EtOH を加えることによって析出する固体を濾取することによって、[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸 臭化水素酸塩 344 mg を得た。

実施例 1 6

参考例 7 5 の化合物 20 ml に懸濁させ、氷冷下トリエチルアミン 149 μ l、クロロギ酸イソブチル 117 μ l を加えた。そのまま 1 時間攪拌したのち、トリエチルアミン 149 μ l、グリシンエチルエステル 塩酸塩 138 mg を加え、室温で 12 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl aq を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc で洗浄し、エチル {[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 227 mg を得た。

実施例 1 7

実施例 2 0 0 の化合物 0.51 g を塩化メチレン 5.0 ml に溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン 0.5 ml、塩化メタンスルホニル 0.2 ml を順に加えた後、氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮することでメシリル体を得た。得られたメシリル体を DMF 10ml に溶解させ、氷冷下にてアジ化ナトリウム 0.10g を加えた後、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮することでアジド体を得た。得られたアジド体を THF 10ml に溶解させ、室温でトリフェニルホスフィン 0.40g を加えた後、50°C で 1 時間攪拌した。反応液に水 2.0ml を加え、80°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下にてジ-tert-ブチル ジカルボナート 0.30 g を加え、室温で 27 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、エチル {[1-{2-[(tert-ブキシカルボニル)アミノ]エチル}-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 494 mg を得た。

実施例 1 8

実施例 5 8 9 の化合物の化合物 407 mg を MeOH 5 ml に溶解させ、パラジウム-炭素 (10%) 30 mg を加えた後、水素雰囲気下 3 時間攪拌した。反応液に 1M NaOH aq 1.15 ml

を加えた後、不溶物をセライト濾去した。濾液に 1M HCl aq 1.15 ml を加え、生じた沈殿を濾取し、水で洗浄することにより [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸 220 mg を得た。

実施例 19

実施例 200 の化合物 415 mg を塩化メチレン 5 ml に懸濁させ、氷冷下にてトリエチルアミン 400 μ l、塩化メタンスルホニル 111 μ l を加えた後、室温にて 10 分間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣を DMF 5 ml に溶解させ、ピペリジン 948 μ l を加えた後、70°Cにて 23 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル({[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 202 mg を得た。

実施例 20

実施例 31 の化合物 149 mg をクロロホルム 5 ml に懸濁させ、氷冷下トリエチルアミン 75 μ l を加えた後、塩化アセチル 30 μ l を加えた。室温で終夜攪拌したのち、水を加え、クロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル({[1-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 167 mg を得た。

実施例 21

実施例 200 の化合物 734 mg を塩化メチレン 10 ml に懸濁させ、氷冷下にてトリエチルアミン 708 μ l、塩化メタンスルホニル 197 μ l を加えた後、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣を DMSO 10 ml に溶解させ、シアン化ナトリウム 100 mg を加えた後、70°Cにて 24 時間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水

を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル({[7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 354 mg を得た。

実施例 2 2

実施例 1 8 の化合物 146 mg に 70% 醋酸水溶液を加えた後、60°C にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、EtOH により共沸した。得られた残渣を EtOH - 水により結晶化し、{2-[({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]エチル}ホスホン酸 96 mg を得た。

実施例 2 3

メチル (2R)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-3-ピリジン-3-イルプロパノアート 374 mg を EtOAc 4 ml に懸濁させ、0.5M HCl EtOAc 溶液 2 ml 加え、30 分間攪拌した後、沈殿を濾取し、メチル (2R)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-3-ピリジン-3-イルプロパノアート 塩酸塩 156 mg を得た。

実施例 2 4

実施例 4 4 の化合物 11mg に 2M NaOH aq 0.5 ml 加え、100°C にて 30 分間攪拌した。2-プロパノールを 0.1 ml 加え、100°C にて 12 時間攪拌したのち、1M HCl aq 1.1 ml 加え、生じた沈殿を濾取した。ジエチルエーテルで洗浄し、エチル 水素 [2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホナート 7 mg を得た。

実施例 2 5

実施例 3 1 の化合物 148 mg をアセトニトリル 5 ml に懸濁させ、炭酸カリウム 67 mg、臭化ベンジル 46 μl、DMF 5 ml を加え、終夜攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮

した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル $\{[1-(1-\text{ベンジルピロリジン}-3-\text{イル})-7-(\text{シクロヘキシルアミノ})-6-\text{フルオロ}-4-\text{オキソ}-1,4-\text{ジヒドロキノリン}-3-\text{イル}]カルボニル\}アミノ]アセタート 174 mg$ を得た。

実施例 2 6

実施例 2 2 0 の化合物 183 mg をクロロホルム 20 ml に懸濁させ、氷冷下臭化トリメチルシラン 1.35 ml 加え、室温で 24 時間攪拌した。臭化トリメチルシラン 1.35 ml 加え、3 日間攪拌した後、EtOH を加えた。減圧下溶媒を留去したのち、水、飽和 NaHCO_3 aq を加え不溶物を濾取した。このものに飽和 NaHCO_3 aq を加え、クロロホルムで抽出し、1M HCl aq、飽和 NaHCO_3 aq、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル $\{[7-(\text{シクロヘキシルアミノ})-6-\text{フルオロ}-4-\text{オキソ}-1-[1\text{RS},2\text{SR},3\text{RS},4\text{SR}]-2,3,4-\text{トリヒドロキシシクロペンチル}-1,4-\text{ジヒドロキノリン}-3-\text{イル}]カルボニル\}アミノ]アセタート 54 mg$ を得た。

実施例 2 7

実施例 1 5 の化合物 743 mg、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 226 mg、ヨウ化ナトリウム 102 mg にアセトニトリル 10 ml、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 720 μl 、ピバリン酸クロロメチル 575 μl を加え、75°Cにて 65 時間攪拌した。水を加え、EtOAc で抽出し、水、飽和 NaHCO_3 aq、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ジエチルエーテルで洗浄し、ビス $\{[(2,2-\text{ジメチルプロパノイル})\text{オキシ}]$ メチル $\{2-[7-(\text{シクロヘキシルアミノ})-1-\text{シクロペンチル}-6-\text{フルオロ}-4-\text{オキソ}-1,4-\text{ジヒドロキノリン}-3-\text{イル}]カルボニル\}アミノ]エチル]ホスホナート 378 mg を得た。$

実施例 2 8

実施例 5 4 4 の化合物 273 mg を THF 10 ml に懸濁させ、1M LiOH aq 1.2 ml を加え、室温で 2 日間、50°Cにて 3 時間攪拌、60°Cにて 20 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、1M HCl aq を加え、生じた沈殿を濾取し、2- $\{[7-(\text{シクロヘキシルアミノ})-1-(1-\text{エチルプロピル})-6-\text{フルオロ}-4-\text{オキソ}-1,4-\text{ジヒドロキノリン}-3-\text{イル}]カルボニル\}アミ$

ノ)-2-メチルプロピオニ酸 270 mg を得た。

実施例 29

実施例 3 1 の化合物 148 mg をクロロホルム 5 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 75 μ l を加えた後、-45°Cに冷却し、メタンスルホニルクロリド 32 μ l を加えた。徐々に昇温させ室温で終夜攪拌したのち、水を加え、クロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル [{(7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル)アミノ]アセタート 138 mg を得た。

実施例 30

実施例 1 7 の化合物 0.40 g を EtOH 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 1M NaOH aq 1.1 ml を加えた後、室温で 25 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られる残留物を水 20ml に溶解させ、氷冷下にて濃塩酸 3.0ml を加えた後、50°Cで 6 時間攪拌した。室温まで放冷し、析出する固体を濾取することで [{(1-(2-アミノエチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ]酢酸 塩酸塩を 0.15 g 得た。

実施例 31

実施例 2 1 0 の化合物 1 g に飽和 NaHCO_3 aq、水、EtOH を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮し、エチル [{(7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-(ピロリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ]アセタート 750 mg を得た。

実施例 32

実施例 2 4 1 の化合物 50 mg に 6M HCl aq 2ml を加え、80°Cにて 1.5 時間攪拌したのち、6M HCl aq 2ml を加え、80°Cにて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち水を加え、不溶物を濾取した。EtOH より再結晶することにより [{(7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル}カルボニル}アミノ]酢酸 18 mg を得た。

実施例 3 3

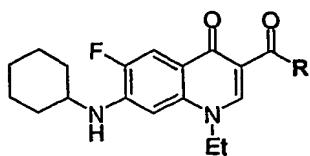
実施例 3 4 8 の化合物 52 mg を DMSO 1 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 46 μ l、2.0M ジメチルアミン THF 溶液 165 μ l を加え、100°Cで 24 時間攪拌した。水を加え生じた沈殿を濾取した。このものを酢酸エチルに溶解させ水、飽和 NH₄Cl aq、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル ({{7-(シクロヘキシルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 43 mg を得た。

実施例 3 4

参考例 2 3 5 の化合物 53 mg を DMSO 1.5 ml に溶解させ、室温にてシクロヘキシルアミン 31 μ l を加えた後、80°Cで 13 時間、100°Cで 10 時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿を濾取し、水で洗浄した。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、エチル ({{5-(アセチルアミノ)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)アセタート 51 mg を得た。

以下の表 1 6～4 1 に、実施例化合物の構造と物理学的データを示す。

表 1.6



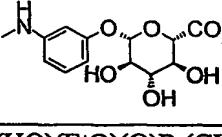
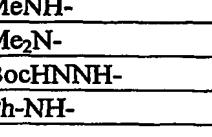
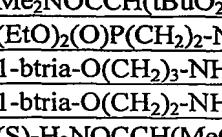
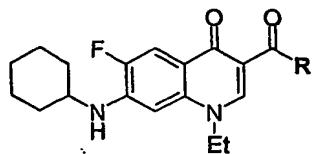
| Ex | Syn | R | Data |
|----|-----|---|---|
| 2 | 2 | EtO ₂ CCH ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 3 | 3 | HO-NH- | FAB-MS(Pos); 348(M ⁺ +1) |
| 4 | 4 | (1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cPen-NH- | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 5 | 5 |  | FAB-MS(Pos); 602(M ⁺ +1) |
| 7 | 7 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 440(M ⁺ +1) |
| 9 | 9 | H ₂ NOC(CH ₂) ₃ -NH- | FAB-MS(Pos); 417(M ⁺ +1) |
| 10 | 10 | (4-EtO ₂ C-1-pipe)-COCH ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 530(M ⁺ +1) |
| 12 | 12 |  | FAB-MS(Pos); 600(M ⁺ +1) |
| 24 | 24 | (HO)(EtO)(O)P-(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 468(M ⁺ +1) |
| 35 | 1 | H ₂ N- | FAB-MS(Pos); 332(M ⁺ +1) |
| 36 | 1 | MeNH- | FAB-MS(Pos); 346(M ⁺ +1) |
| 37 | 1 | Me ₂ N- | FAB-MS(Pos); 360(M ⁺ +1) |
| 38 | 1 | BocHNNH- | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 39 | 1 | Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 408(M ⁺ +1) |
| 40 | 1 | H ₂ NC(=NH)-NH- | FAB-MS(Pos); 374(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 41 | 1 | tBuO-NH- | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 42 | 1 | 2-MeO ₂ C-1-pyrr | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 43 | 1 | Me ₂ NOCCH(tBuO ₂ C(CH ₂) ₂)-NH- | FAB-MS(Pos); 545(M ⁺ +1) |
| 44 | 1 | (EtO) ₂ (O)P(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 496(M ⁺ +1) |
| 45 | 1 | 1-btria-O(CH ₂) ₃ -NH- | FAB-MS(Pos); 507(M ⁺ +1) |
| 46 | 1 | 1-btria-O(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 493(M ⁺ +1) |
| 47 | 1 | (S)-H ₂ NOCCH(MeO ₂ C(CH ₂) ₂)-NH- | FAB-MS(Pos); 475(M ⁺ +1) |
| 48 | 1 | (S)-Ph-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 494(M ⁺ +1) |
| 49 | 1 | (R)-Ph-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 494(M ⁺ +1) |
| 50 | 1 | HOCH ₂ -CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 434(M ⁺ +1) |
| 51 | 1 |  | FAB-MS(Pos); 658(M ⁺ +1) |
| 52 | 2 | (S)-H ₂ NOCCH(iBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 445(M ⁺ +1) |
| 53 | 2 | HO(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 376(M ⁺ +1) |

表17



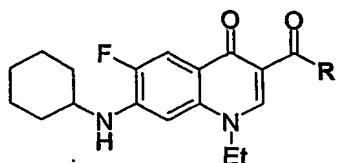
| Ex | Syn | R | Data |
|----|-----|---|-------------------------------------|
| 54 | 2 | EtO ₂ C(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 55 | 2 | EtO ₂ C(CH ₂) ₃ -NH- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 56 | 2 | (3aRS,4SR,6RS,6aS) | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 57 | 2 | 1-Me ₂ N-cHex-(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 485(M ⁺ +1) |
| 58 | 2 | 4-EtO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 59 | 2 | (3aRS,4SR,7RS,7aSR) | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 60 | 2 | (1R,2S)-2-Ph-cPr-NH- | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 61 | 2 | (3R)-3-(2-bimid)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 516(M ⁺ +1) |
| 62 | 2 | (3S)-3-(2-bimid)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 516(M ⁺ +1) |
| 63 | 2 | (1R,2S)-2-(3,4-diF-Ph)-cPr-NH- | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 64 | 2 | H ₂ NOCCH ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 389(M ⁺ +1) |
| 65 | 2 | H ₂ NOC(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 403(M ⁺ +1) |
| 66 | 2 | 3-EtO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 67 | 2 | 2-EtO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 68 | 2 | 3-H ₂ NOC-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 451(M ⁺ +1) |
| 69 | 2 | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 70 | 2 | 4-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 71 | 2 | 4-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 424(M ⁺ +1) |
| 72 | 2 | 3-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 424(M ⁺ +1) |
| 73 | 2 | 2-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 424(M ⁺ +1) |
| 74 | 2 | 4-H ₂ NOC-1-pipe | FAB-MS(Pos); 443(M ⁺ +1) |
| 75 | 2 | HO ₃ S(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 440(M ⁺ +1) |
| 76 | 2 | HO ₃ SO(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 77 | 2 | 2-HO-6-O ₂ N-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 469(M ⁺ +1) |
| 78 | 2 | 2-H ₂ N-6-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 439(M ⁺ +1) |

表18



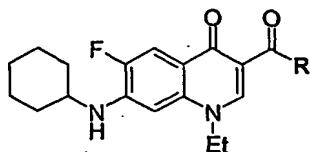
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|--------------------------------------|
| 79 | 2 | 6-AcO-2-AcNH-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 523(M ⁺ +1) |
| 80 | 2 | 2-AcNH-3-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 481(M ⁺ +1) |
| 81 | 2 | 2-AcNH-6-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 481(M ⁺ +1) |
| 82 | 2 | 2-BzNH-6-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 543(M ⁺ +1) |
| 83 | 2 | 2-BzNH-3-HO-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 543(M ⁺ +1) |
| 84 | 2 | 6-HO-2-(Ph-HNOC)-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 543(M ⁺ +1) |
| 85 | 2 | 6-HO-2-(Me-HNOC)-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 481(M ⁺ +1) |
| 86 | 2 | 1,3,4-thiadiazol-2-yl-NH- | ESI-MS(Pos); 416 (M ⁺ +1) |
| 87 | 2 | 2-MeO-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 88 | 2 | 3,4-diMeO-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 468 (M ⁺ +1) |
| 89 | 2 | 3-HO-2-Me-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 90 | 2 | 4-HO-2-Me-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 91 | 2 | 4-HO-3-O ₂ N-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 469 (M ⁺ +1) |
| 92 | 2 | 3-Et ₂ NCH ₂ -4-HO-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 509 (M ⁺ +1) |
| 93 | 2 | 3-HO-2-Py-NH- | ESI-MS(Pos); 425 (M ⁺ +1) |
| 94 | 2 | 2-HOCH ₂ -Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 95 | 2 | 3-HOCH ₂ -Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 96 | 2 | 4-HOCH ₂ -Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 438 (M ⁺ +1) |
| 97 | 2 | 2-HO(CH ₂) ₂ Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 452 (M ⁺ +1) |
| 98 | 2 | indol-5-yl-NH- | ESI-MS(Pos); 447 (M ⁺ +1) |
| 99 | 2 | indazol-5-yl-NH- | ESI-MS(Pos); 448 (M ⁺ +1) |
| 100 | 2 | 4-AcNH-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 465 (M ⁺ +1) |
| 101 | 2 | 4-(4-mor-CO)-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 521 (M ⁺ +1) |
| 102 | 2 | 3-Ac-Ph-NH- | ESI-MS(Pos); 450 (M ⁺ +1) |
| 103 | 2 | Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 422 (M ⁺ +1) |
| 104 | 2 | 2-Me-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 436 (M ⁺ +1) |
| 105 | 2 | 2-F-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 440 (M ⁺ +1) |
| 106 | 2 | 3-F-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 440 (M ⁺ +1) |
| 107 | 2 | 4-F-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 440 (M ⁺ +1) |
| 108 | 2 | 3-MeO-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 452 (M ⁺ +1) |
| 109 | 2 | 4-MeO-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 452 (M ⁺ +1) |
| 110 | 2 | 2,4-diMeO-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 482 (M ⁺ +1) |
| 111 | 2 | 3,5-diMeO-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 482 (M ⁺ +1) |
| 112 | 2 | 3-O ₂ N-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 467 (M ⁺ +1) |
| 113 | 2 | 4-O ₂ N-Bn-NH- | ESI-MS(Pos); 467 (M ⁺ +1) |
| 114 | 2 | Ph ₂ CH-NH- | ESI-MS(Pos); 498 (M ⁺ +1) |

表 1 9



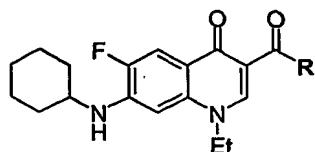
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 115 | 2 | 2-fur-CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 412 (M ⁺ +1) |
| 116 | 2 | 2-the-CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 428 (M ⁺ +1) |
| 117 | 2 | 3-Py-CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 423 (M ⁺ +1) |
| 118 | 2 | 4-Py-CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 423 (M ⁺ +1) |
| 119 | 2 | 2-F-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 454 (M ⁺ +1) |
| 120 | 2 | 3-F-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 454 (M ⁺ +1) |
| 121 | 2 | 4-F-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 454 (M ⁺ +1) |
| 122 | 2 | 4-Me-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 450 (M ⁺ +1) |
| 123 | 2 | 4-MeO-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 466 (M ⁺ +1) |
| 124 | 2 | 2-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 470 (M ⁺ +1) |
| 125 | 2 | 4-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 470 (M ⁺ +1) |
| 126 | 2 | 4-Br-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 514, 516 (M ⁺ +1) |
| 127 | 2 | 2-the-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 442 (M ⁺ +1) |
| 128 | 2 | 2-Py-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 437 (M ⁺ +1) |
| 129 | 2 | 3-Py-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 437 (M ⁺ +1) |
| 130 | 2 | 4-Py-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 437 (M ⁺ +1) |
| 131 | 2 | 2,5-diMeO-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 496 (M ⁺ +1) |
| 132 | 2 | 3,4-diMeO-Ph-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 496 (M ⁺ +1) |
| 133 | 2 | indol-3-yl-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 475 (M ⁺ +1) |
| 134 | 2 | Me ₂ NCH(Ph)CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 479 (M ⁺ +1) |
| 135 | 2 | PhS(=O) ₂ -(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 500 (M ⁺ +1) |
| 136 | 2 | (3-Me-Ph)-N(Et)-(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 493 (M ⁺ +1) |
| 137 | 2 | 4-Ph-1-pipa-CH ₂ CH(Me)-NH- | ESI-MS(Pos); 534 (M ⁺ +1) |
| 138 | 2 | PhO-CH ₂ CH(4-mor-CH ₂)-NH- | ESI-MS(Pos); 551 (M ⁺ +1) |
| 139 | 2 | 4-(4-F-Bn)-2-mor-CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 539 (M ⁺ +1) |
| 140 | 2 | Et-NH- | ESI-MS(Pos); 360 (M ⁺ +1) |
| 141 | 2 | nPen-NH- | ESI-MS(Pos); 402 (M ⁺ +1) |
| 142 | 2 | HOCH ₂ CH(Me)-NH- | ESI-MS(Pos); 390 (M ⁺ +1) |
| 143 | 2 | HOCH(Me)CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 390 (M ⁺ +1) |
| 144 | 2 | HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 420 (M ⁺ +1) |
| 145 | 2 | (HOCH ₂) ₂ CH-NH- | ESI-MS(Pos); 406 (M ⁺ +1) |
| 146 | 2 | HOCH ₂ CH(HO)CH ₂ -NH- | ESI-MS(Pos); 406 (M ⁺ +1) |
| 147 | 2 | HO(CH ₂) ₅ -NH- | ESI-MS(Pos); 418 (M ⁺ +1) |
| 148 | 2 | cPen-NH- | ESI-MS(Pos); 400 (M ⁺ +1) |
| 149 | 2 | (1S,2S)-2-MeS-cPen-NH- | ESI-MS(Pos); 446 (M ⁺ +1) |

表 20



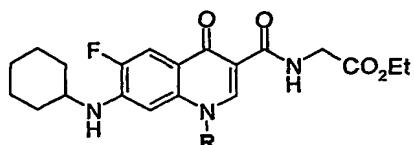
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 150 | 2 | (3S,4R)-4-MeS-3-THF-NH- | ESI-MS(Pos); 448 (M ⁺ +1) |
| 151 | 2 | 3-Bn-1-pyrr | ESI-MS(Pos); 476 (M ⁺ +1) |
| 152 | 2 | 3-PhS(=O) ₂ -1-pyrr | ESI-MS(Pos); 526 (M ⁺ +1) |
| 153 | 2 | 4-(2-oxo-1-bimid)-1-pipe | ESI-MS(Pos); 532 (M ⁺ +1) |
| 154 | 2 | 4-(2-Cl-Ph)-1-pipa | ESI-MS(Pos); 511 (M ⁺ +1) |
| 155 | 2 | 4-(3-F ₃ C-Ph)-1-pipa | ESI-MS(Pos); 545 (M ⁺ +1) |
| 156 | 2 | 4-(2-Py)-1-pipa | ESI-MS(Pos); 478 (M ⁺ +1) |
| 157 | 2 | (1R,2R)2-Me ₂ N-cHex-N(allyl)- | ESI-MS(Pos); 497 (M ⁺ +1) |
| 158 | 4 | (1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cHex-NH- | FAB-MS(Pos); 462(M ⁺ +1) |
| 159 | 4 | (1RS,2SR,3SR,4SR)-(2,3-diHO-4-HO(CH ₂) ₂ O)-cPen-NH- | FAB-MS(Pos); 492(M ⁺ +1) |
| 160 | 5 | HO ₂ C(CH ₂) ₂ -CH(CONMe ₂)- | FAB-MS(Pos); 489(M ⁺ +1) |
| 161 | 6 | HO ₂ CCH ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 390(M ⁺ +1) |
| 162 | 6 | HO ₂ C(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 163 | 6 | HO ₂ C(CH ₂) ₃ -NH- | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 164 | 6 | 4-HO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 452(M ⁺ +1) |
| 165 | 6 | HO ₂ C(CH ₂) ₄ -NH- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 166 | 6 | HO ₂ C(CH ₂) ₃ -N(Me)- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 167 | 6 | 4-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 168 | 6 | 3-HO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 452(M ⁺ +1) |
| 169 | 6 | 2-HO ₂ C-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 452(M ⁺ +1) |
| 170 | 6 | 2-HO ₂ C-1-pyrr | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 171 | 6 | (S)-Ph-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 172 | 6 | (R)-Ph-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 173 | 6 | HOCH ₂ -CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 174 | 8 | H ₂ NNH- | FAB-MS(Pos); 347(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 175 | 9 | H ₂ NOC(CH ₂) ₄ -NH- | FAB-MS(Pos); 431(M ⁺ +1) |
| 176 | 9 | H ₂ NOC(CH ₂) ₃ -N(Me)- | FAB-MS(Pos); 431(M ⁺ +1) |
| 177 | 9 | 4-H ₂ NOC-Ph-NH- | FAB-MS(Pos); 451(M ⁺ +1) |

表 2 1



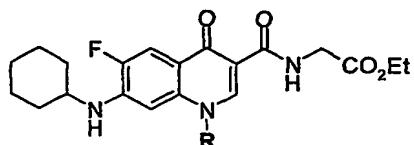
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|--------------------------------------|
| 178 | 2 | (HO) ₂ (O)P-O(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Neg); 454(M ⁺ -1) |
| 179 | 2 | (3-(MeO ₂ CCH ₂)-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 180 | 2 | (4-(EtO ₂ CCH ₂)-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 494(M ⁺ +1) |
| 181 | 6 | (3-(HO ₂ CCH ₂)-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 466(M ⁺ +1) |
| 182 | 6 | (4-(HO ₂ CCH ₂)-Ph))-NH- | FAB-MS(Pos); 466(M ⁺ +1) |
| 183 | 1 | 3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 520(M ⁺ +1) |
| 184 | 6 | 3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 492(M ⁺ +1) |
| 185 | 2 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 454 (M ⁺ +1) |
| 186 | 2 | (S)-t-BuO ₂ C(CH ₂) ₂ CH(CONH ₂)NH- | FAB-MS(Pos); 517(M ⁺ +1) |
| 187 | 5 | (S)-HO ₂ C(CH ₂) ₂ CH(CONH ₂)NH- | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 188 | 2 | (EtO) ₂ (O)P-CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 482(M ⁺ +1) |
| 189 | 7 | (HO) ₂ (O)P-CH ₂ NH- | ESI-MS(Pos); 426(M ⁺ +1) |

表 2 2



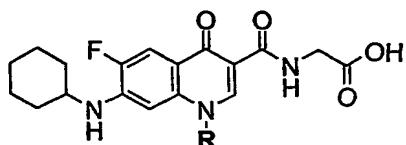
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 1 | 1 | cPen | FAB-MS(Pos); 458(M ⁺ +1) |
| 11 | 11 | HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 464(M ⁺ +1) |
| 14 | 14 | 1-Me-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 473(M ⁺ +1) |
| 16 | 16 | CF ₃ CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 17 | 17 | Boc-NH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 533(M ⁺ +1) |
| 19 | 19 | 1-pipe-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 501(M ⁺ +1) |
| 20 | 20 | 1-Ac-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 501(M ⁺ +1) |
| 21 | 21 | H | FAB-MS(Pos.); 390(M ⁺ +1) |
| 25 | 25 | 1-Bn-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 549(M ⁺ +1) |
| 26 | 26 | (1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cPen | FAB-MS(Pos); 506(M ⁺ +1) |
| 29 | 29 | 1-MeSO ₂ -3-pyrr | FAB-MS(Pos); 537(M ⁺ +1) |
| 31 | 31 | 3-pyrr | FAB-MS(Pos); 459(M ⁺ +1) |
| 190 | 1 | Me | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 191 | 1 | iPr | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 192 | 1 | Bn | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1) |
| 193 | 1 | 4-OMe-Bn | FAB-MS(Pos); 510(M ⁺ +1) |
| 194 | 1 | Ph | FAB-MS(Pos); 466(M ⁺ +1) |
| 195 | 1 | cHex | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 196 | 1 | allyl | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 197 | 1 | (1,3-dioxolan-2-yl)-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 198 | 1 | 2-THP-O-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 199 | 1 | (R)-3-THF | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 200 | 4 | HO-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 434(M ⁺ +1) |
| 201 | 1 | (S)-3-THF | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 202 | 1 | cPr | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 203 | 1 | cBu | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 204 | 1 | tBu | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 205 | 1 | 3-THF | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 206 | 1 | MeO-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 207 | 1 | 1-Boc-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 559(M ⁺ +1) |
| 208 | 1 | sBu | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 209 | 1 | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 210 | 8 | 3-pyrr | FAB-MS(Pos); 459(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 211 | 1 | iPrCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 212 | 1 | iBuCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 213 | 1 | tBuCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 214 | 1 | iBu | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 215 | 1 | oxetan-3-yl | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 216 | 1 | 4-THP | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 217 | 1 | 1-Boc-4-pipe | FAB-MS(Pos); 573(M ⁺ +1) |

表 2 3



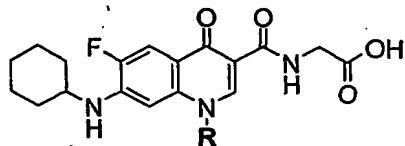
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 218 | 8 | 4-pipe | FAB-MS(Pos); 473(M ⁺ +1)、 Sal : HCl |
| 219 | 14 | 1-Me-4-pipe | FAB-MS(Pos); 487(M ⁺ +1) |
| 220 | 16 | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 546(M ⁺ +1) |
| 221 | 1 | 1-Me-azetidin-3-yl | FAB-MS(Pos); 459(M ⁺ +1) Sal : HCl |
| 222 | 16 | (1RS,2RS,4SR) | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 223 | 16 | nPrCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 224 | 16 | (nPr) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 225 | 16 | nPrCH(Et)- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 226 | 16 | (1RS,2SR,4SR) | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 227 | 16 | CF ₃ CH(Me)- | ESI-MS(Pos); 486(M ⁺ +1) |
| 228 | 16 | cyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 229 | 1 | MeHNOC-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 461(M ⁺ +1) |
| 230 | 1 | (4-Me-1-pipa)-CO-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 530(M ⁺ +1) |
| 231 | 1 | (4-mor)-CO-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 517(M ⁺ +1) |
| 232 | 19 | 1-pyrr-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 487(M ⁺ +1) |
| 233 | 14 | Me ₂ N(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 461(M ⁺ +1) |
| 234 | 20 | AcNH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 475(M ⁺ +1) |
| 235 | 29 | MeSO ₂ NH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 511(M ⁺ +1) |
| 236 | 1 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos.); 504(M ⁺ +1) |
| 237 | 22 | (HOCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 464(M ⁺ +1) |
| 238 | 1 | (MeOCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 492(M ⁺ +1) |
| 239 | 1 | (AcNHCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 546(M ⁺ +1) |
| 240 | 16 | AcNH(CH ₂) ₃ - | ESI-MS(Pos); 489 (M ⁺ +1) |
| 241 | 16 | (FCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 468(M ⁺ +1) |
| 242 | 16 | FCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 450(M ⁺ +1) |
| 243 | 16 | isopropenyl | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 244 | 16 | H ₂ C=C(CH ₂ F)- | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 245 | 16 | MeOCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 462(M ⁺ +1) |
| 246 | 16 | 4,4-dimethyl-cHex | FAB-MS(Pos); 500(M ⁺ +1) |
| 247 | 16 | AcNHCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 489(M ⁺ +1) |
| 248 | 16 | AcN(Me)(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 489(M ⁺ +1) |
| 249 | 16 | AcN(Me)CH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 503(M ⁺ +1) |
| 250 | 1 | 3-methylcyclopent-3-en-1yl | FAB-MS(Pos); 470(M ⁺ +1) |
| 251 | 16 | 2-THP-OCH ₂ CH(Me)- | ESI-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 252 | 4 | HOCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 253 | 16 | 2,2-diethyl-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |

表 24



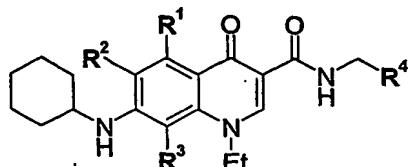
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 6 | 6 | cPen | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 30 | 30 | H ₂ N(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 405(M ⁺ +1) |
| 32 | 32 | (FCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 440(M ⁺ +1) |
| 254 | 6 | Me | FAB-MS(Pos); 376(M ⁺ +1) |
| 255 | 6 | iPr | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 256 | 6 | Bn | FAB-MS(Pos); 452(M ⁺ +1) |
| 257 | 6 | 4-MeO-Bn | FAB-MS(Pos); 482(M ⁺ +1) |
| 258 | 6 | Ph | FAB-MS(Pos); 438(M ⁺ +1) |
| 259 | 6 | cHex | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 260 | 6 | Allyl | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 261 | 6 | HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 436(M ⁺ +1) |
| 262 | 6 | (1,3-dioxolan-2-yl)-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 263 | 6 | 2-THP-O-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 490(M ⁺ +1) |
| 264 | 6 | (R)-3-THF | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 265 | 6 | HO-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 406(M ⁺ +1) |
| 266 | 6 | (S)-3-THF | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 267 | 6 | cPr | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 268 | 6 | cBu | FAB-MS(Pos); 416(M ⁺ +1) |
| 269 | 6 | tBu | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 270 | 6 | 3-THF | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 271 | 6 | MeO(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 272 | 6 | 1-Boc-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 531(M ⁺ +1) |
| 273 | 6 | sBu | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 274 | 6 | (Et) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 275 | 8 | 3-pyrr | ESI-MS(Pos); 431(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 276 | 6 | iPrCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 277 | 6 | iBuCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 278 | 6 | tBuCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 279 | 6 | 1-Me-3-pyrr | ESI-MS(Pos); 445(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 280 | 6 | iBu | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 281 | 6 | oxetan-3-yl | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 282 | 6 | 4-THP | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 283 | 6 | 1-Ac-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 473(M ⁺ +1) |
| 284 | 6 | 1-MeSO ₂ -3-pyrr | FAB-MS(Pos); 509(M ⁺ +1) |
| 285 | 6 | 1-Bn-3-pyrr | FAB-MS(Pos); 521(M ⁺ +1) |
| 286 | 6 | 1-Me-4-pipe | FAB-MS(Pos); 459(M ⁺ +1) |

表 25



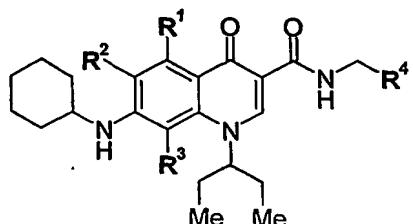
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|--------------------------------------|
| 287 | 6 | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 288 | 6 | (1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cPen | FAB-MS(Pos); 478(M ⁺ +1) |
| 289 | 6 | 1-Me-azetidin-3-yl | FAB-MS(Pos); 431(M ⁺ +1) |
| 290 | 6 | (1RS,2RS,4SR) | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 291 | 6 | nPrCH(Me)- | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 292 | 6 | (nPr) ₂ CH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 293 | 6 | nPrCH(Et)- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 294 | 6 | CF ₃ CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 295 | 6 | (1RS,2SR,4SR) | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 296 | 6 | CF ₃ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 458(M ⁺ +1) |
| 297 | 6 | cyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 428(M ⁺ +1) |
| 298 | 6 | 1-pipe-(CH ₂) ₂ - | ESI-MS(Pos.); 473(M ⁺ +1) |
| 299 | 6 | MeHNOC-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 433(M ⁺ +1) |
| 300 | 6 | (4-Me-1-pipa)-CO-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 502(M ⁺ +1) |
| 301 | 6 | (4-mor)-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 475(M ⁺ +1) |
| 302 | 6 | 1-pyrr-(CH ₂) ₂ - | ESI-MS(Pos.); 459(M ⁺ +1) |
| 303 | 6 | Me ₂ N(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 433(M ⁺ +1) |
| 304 | 6 | AcNH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 447(M ⁺ +1) |
| 305 | 6 | MeSO ₂ NH(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos.); 483(M ⁺ +1) |
| 306 | 6 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos.); 476(M ⁺ +1) |
| 307 | 22 | (HOCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 436(M ⁺ +1) |
| 308 | 6 | H | FAB-MS(Pos.); 362(M ⁺ +1) |
| 309 | 6 | (MeOCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 464(M ⁺ +1) |
| 310 | 6 | (AcNHCH ₂) ₂ CH- | FAB-MS(Pos.); 518(M ⁺ +1) |
| 311 | 6 | AcNH(CH ₂) ₃ - | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 312 | 6 | FCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 422(M ⁺ +1) |
| 313 | 6 | isopropenyl | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 314 | 6 | H ₂ C=C(CH ₂ F)- | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 315 | 6 | MeOCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 434(M ⁺ +1) |
| 316 | 6 | 4,4-dimethyl-cHex | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 317 | 6 | AcNHCH ₂ CH(Me)- | ESI-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 318 | 6 | AcN(Me)(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 319 | 6 | AcN(Me)CH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 475(M ⁺ +1) |
| 320 | 6 | 3-methylcyclopent-3-en-1-yl | FAB-MS(Pos); 442(M ⁺ +1) |
| 321 | 6 | HOCH ₂ CH(Me)- | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 322 | 6 | 2,2-diethyl-1,3-dioxan-5-yl | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |

表 2 6



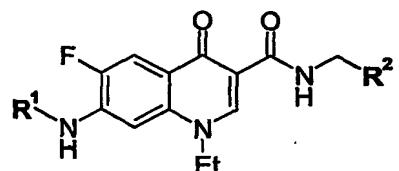
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Data |
|-----|-----|-----------------|----------------|----------------|--------------------|---|
| 34 | 34 | NHAc | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 475(M ⁺ +1) |
| 323 | 1 | H | H | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 400(M ⁺ +1) |
| 324 | 1 | H | Br | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 478,480(M ⁺ +1) |
| 325 | 6 | H | H | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 372(M ⁺ +1) |
| 326 | 6 | H | Br | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 450,452(M ⁺ +1) |
| 327 | 1 | H | Me | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 414(M ⁺ +1) |
| 328 | 6 | H | Me | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 386(M ⁺ +1) |
| 329 | 1 | H | F | Cl | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 452(M ⁺ +1) |
| 330 | 6 | H | F | Cl | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 424(M ⁺ +1) |
| 331 | 1 | H | Cl | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 434(M ⁺ +1) |
| 332 | 6 | H | Cl | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 406(M ⁺ +1) |
| 333 | 1 | H | F | F | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 436(M ⁺ +1) |
| 334 | 6 | H | F | F | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 408(M ⁺ +1) |
| 335 | 16 | F | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 436(M ⁺ +1) |
| 336 | 6 | F | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 408(M ⁺ +1) |
| 337 | 16 | OMe | F | H | CO ₂ Et | ESI-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 338 | 6 | OMe | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 339 | 16 | NH ₂ | F | H | CO ₂ Et | ESI-MS(Pos); 433(M ⁺ +1) |
| 340 | 6 | NH ₂ | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 405(M ⁺ +1) |
| 341 | 16 | NHMe | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 342 | 6 | NHMe | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 419(M ⁺ +1) |
| 343 | 16 | NH(cHex) | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 515(M ⁺ +1) |
| 344 | 6 | NH(cHex) | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 487(M ⁺ +1) |
| 345 | 6 | NHAc | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 447(M ⁺ +1) |
| 346 | 16 | N(Me)Ac | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 531(M ⁺ +1) |
| 347 | 6 | N(Me)Ac | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 503(M ⁺ +1) |

表 2 7



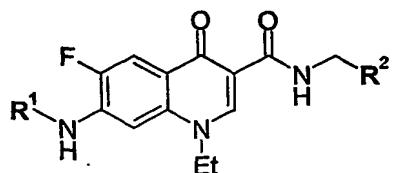
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Data |
|-----|-----|------------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------------------------|
| 33 | 33 | NMe ₂ | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 503(M ⁺ +1) |
| 348 | 16 | F | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 478(M ⁺ +1) |
| 349 | 6 | F | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 450(M ⁺ +1) |
| 350 | 6 | NMe ₂ | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 475(M ⁺ +1) |
| 351 | 33 | 1-pyrr | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 529(M ⁺ +1) |
| 352 | 6 | 1-pyrr | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 501(M ⁺ +1) |
| 353 | 16 | OBn | F | H | CO ₂ Et | ESI-MS(Pos); 566(M ⁺ +1) |
| 354 | 18 | OH | F | H | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 355 | 6 | OH | F | H | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |

表 2 8



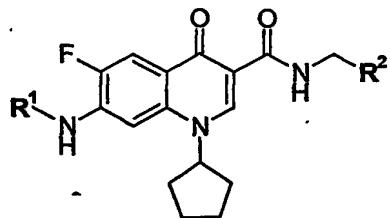
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | Data |
|-----|-----|-----------------------|--------------------|---|
| 8 | 8 | 4-pipe | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 391(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 13 | 13 | cHexCH ₂ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 356 | 1 | iPr | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 378(M ⁺ +1) |
| 357 | 1 | tBu | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 392(M ⁺ +1) |
| 358 | 1 | 4-THP | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 420(M ⁺ +1) |
| 359 | 1 | cPen | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 360 | 1 | 1-Boc-4-pipe | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 519(M ⁺ +1) |
| 361 | 1 | Ph | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 412(M ⁺ +1) |
| 362 | 1 | cHep | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 363 | 1 | cOct | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 364 | 1 | 1-Me-cHex | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 365 | 1 | 4-THSP | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 436(M ⁺ +1) |
| 366 | 14 | 1-Me-4-pipe | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 433(M ⁺ +1) |
| 367 | 1 | 4-Me-cHex | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 368 | 1 | 4-Me-cHex | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |
| 369 | 1 | 4,4-diF-cHex | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 454(M ⁺ +1) |
| 370 | 6 | iPr | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 350(M ⁺ +1) |
| 371 | 6 | tBu | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 364(M ⁺ +1) |
| 372 | 6 | 4-THP | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 392(M ⁺ +1) |
| 373 | 6 | cPen | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 376(M ⁺ +1) |
| 374 | 6 | 1-Boc-4-pipe | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 491(M ⁺ +1) |

表 2 9



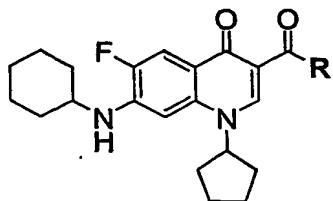
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | Data |
|-----|-----|----------------|-------------------|-------------------------------------|
| 375 | 6 | Ph | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 384(M ⁺ +1) |
| 376 | 6 | cHep | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 377 | 6 | cOct | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 418(M ⁺ +1) |
| 378 | 6 | 1-Me-cHex | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 379 | 6 | 4-THSP | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 408(M ⁺ +1) |
| 380 | 6 | 1-Me-4-pipe | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 405(M ⁺ +1) |
| 381 | 6 | 4-Me-cHex | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 382 | 6 | 4-Me-cHex | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 404(M ⁺ +1) |
| 383 | 6 | 4,4-diF-cHex | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 426(M ⁺ +1) |

表 3 0



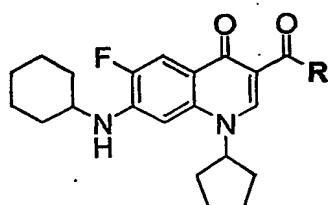
| Ex | Syn | R1 | R2 | Data |
|-----|-----|--------------|--------------------|-------------------------------------|
| 384 | 1 | 4-THSP | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 385 | 6 | 4-THSP | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 386 | 1 | 4,4-diF-cHex | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 494(M ⁺ +1) |
| 387 | 6 | 4,4-diF-cHex | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 466(M ⁺ +1) |
| 388 | 1 | 3-THP | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 389 | 6 | 3-THP | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 432(M ⁺ +1) |

表 3 1



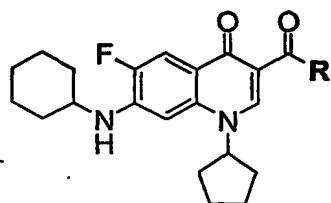
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|--|---|
| 15 | 15 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 480(M ⁺ +1), Sal : HBr |
| 27 | 27 | (tBuCO ₂ CH ₂ O) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 708(M ⁺ +1) |
| 390 | 16 | (HO-CH ₂ CH ₂) ₂ N- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 391 | 16 | 3-HO-1-pipe | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 392 | 16 | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 393 | 16 | 3-(HO-CH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 470(M ⁺ +1) |
| 394 | 16 | 2-(HOCH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 470(M ⁺ +1) |
| 395 | 16 | HO-CH ₂ CHOHCH ₂ NMe- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 396 | 16 | 3-HO-1-pyrr | FAB-MS(Pos); 442(M ⁺ +1) |
| 397 | 16 | (S)-3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 398 | 16 | (R)-3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 399 | 6 | (S)-3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 400 | 6 | (R)-3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 401 | 16 | EtO ₂ C-CH ₂ NMe- | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 402 | 16 | 2-EtO ₂ C-1-pyrr | FAB-MS(Pos); 498(M ⁺ +1) |
| 403 | 6 | HO ₂ C-CH ₂ NMe- | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 404 | 6 | 2-HO ₂ C-1-pyrr | FAB-MS(Pos); 470(M ⁺ +1) |
| 405 | 1 | (S)-EtO ₂ C-CHOH(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 406 | 6 | (S)-HO ₂ C-CHOH(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 407 | 16 | 4-HO-1-pipe | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 408 | 16 | HO-(CH ₂) ₂ NMe- | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 409 | 16 | HO-(CH ₂) ₂ NBn- | FAB-MS(Pos); 506(M ⁺ +1) |
| 410 | 1 | 2-Py-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 477(M ⁺ +1) |
| 411 | 1 | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 528(M ⁺ +1) |
| 412 | 1 | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 536(M ⁺ +1) |
| 413 | 4 | (1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cPen | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 414 | 1 | (S)-tBuO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 600(M ⁺ +1) |
| 415 | 1 | 3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 416 | 1 | (HO) ₂ (O)P-O(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Neg); 494(M ⁺ -1) |
| 417 | 5 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |

表 3 2



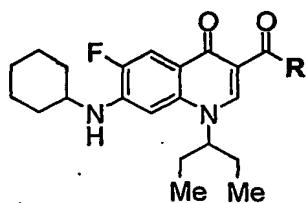
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|--|
| 418 | 1 | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 572(M ⁺ +1) |
| 419 | 6 | 3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 420 | 4 | (1RS,2SR,3SR,4SR)-2,3-diHO-4-(HO(CH ₂) ₂ O)-cPen | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 421 | 1 | (2-HO-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 464(M ⁺ +1) |
| 422 | 1 | (3-HO-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 464(M ⁺ +1) |
| 423 | 1 | (4-HO-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 464(M ⁺ +1) |
| 424 | 1 | (S)-tBuO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 614(M ⁺ +1) |
| 425 | 5 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 426 | 1 | (EtO) ₂ (O)P-CH(CH ₂ cHex)CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 632(M ⁺ +1) |
| 427 | 15 | (HO) ₂ (O)P-CH(CH ₂ cHex)CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 576(M ⁺ +1) Sal : HBr |
| 428 | 1 | (EtO) ₂ (O)P-CH(Bn)-CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 626(M ⁺ +1) |
| 429 | 7 | (HO) ₂ (O)P-CH(Bn)-CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 570(M ⁺ +1) |
| 430 | 16 | EtO ₂ C-CH ₂ NBn- | FAB-MS(Pos); 548(M ⁺ +1) |
| 431 | 6 | HO ₂ C-CH ₂ NBn- | FAB-MS(Pos); 520(M ⁺ +1) |
| 432 | 16 | EtO ₂ C-CH(Bn)NMe- | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 433 | 6 | HO ₂ C-CH(Bn)NMe- | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 434 | 16 | (BnO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 660(M ⁺ +1) |
| 435 | 24 | (BnO)(HO)(O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 570(M ⁺ +1) |
| 436 | 16 | EtO ₂ C-CH(CH ₂ OH)NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 437 | 6 | HO ₂ C-CH(CH ₂ OH)NH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 438 | 16 | (S)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 558(M ⁺ +1) |
| 439 | 16 | (S)-MeO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 572(M ⁺ +1) |
| 440 | 5 | (S)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 441 | 5 | (S)-MeO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 516(M ⁺ +1) |
| 442 | 18 | (tBuCO ₂ CH ₂ O)(HO)(O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 594(M ⁺ +1) |
| 443 | 27 | (tBuCO ₂ CH ₂ O)(BnO)(O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 684(M ⁺ +1) |
| 444 | 16 | (S)-tBuO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 572(M ⁺ +1) |
| 445 | 5 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 516(M ⁺ +1) |
| 446 | 16 | (S)-tBuO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 558(M ⁺ +1) |
| 447 | 5 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 448 | 1 | 4-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 512(M ⁺ +1) |
| 449 | 6 | 4-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 450 | 1 | 2-thiq | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 451 | 1 | HO-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 416(M ⁺ +1) |

表 3 3



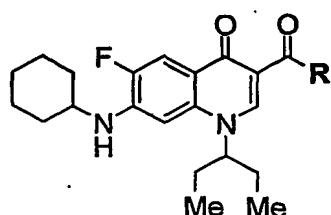
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 452 | 1 | EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 453 | 16 | 3-EtO ₂ C-1-pipe | ESI-MS(Pos); 512(M ⁺ +1) |
| 454 | 6 | 3-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 455 | 6 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 456 | 16 | 2-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 512(M ⁺ +1) |
| 457 | 16 | BocNHNH- | FAB-MS(Pos); 487(M ⁺ +1) |
| 458 | 16 | H ₂ N- | ESI-MS(Pos); 372(M ⁺ +1) |
| 459 | 16 | MeHN- | FAB-MS(Pos); 386(M ⁺ +1) |
| 460 | 16 | Me ₂ N- | FAB-MS(Pos); 400(M ⁺ +1) |
| 461 | 16 | 3-H ₂ NOC-2-thiq | FAB-ESI(Pos); 531(M ⁺ +1) |
| 462 | 8 | H ₂ N-NH- | FAB-MS(Pos); 387(M ⁺ +1) |
| 463 | 6 | 2-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 464 | 16 | EtO ₂ C-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 486(M ⁺ +1) |
| 465 | 16 | Boc-NH(CH ₂) ₂ NH- | ESI-MS (Pos); 515(M ⁺ +1) |
| 466 | 16 | Me ₂ N-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 443(M ⁺ +1) |
| 467 | 6 | HO ₂ C-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 458(M ⁺ +1) |
| 468 | 16 | (S)-EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Et)-NH- | FAB-MS(Pos); 558(M ⁺ +1) |
| 469 | 8 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 415(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 470 | 16 | 3-MeO ₂ C-4-mor | FAB-MS(Pos); 500(M ⁺ +1) |
| 471 | 16 | 3-(HO-CH ₂)-2-thiq | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 472 | 16 | (S)-2-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 512(M ⁺ +1) |
| 473 | 6 | 3-HO ₂ C-4-mor | FAB-MS(Pos); 486(M ⁺ +1) |
| 474 | 6 | (S)-2-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 475 | 16 | (R)-2-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 512(M ⁺ +1) |
| 476 | 6 | (R)-2-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 477 | 1 | 2-((EtO) ₂ (O)P-CH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 590(M ⁺ +1) |
| 478 | 7 | 2-((HO) ₂ (O)P-CH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos.); 534(M ⁺ +1) |

表 3 4



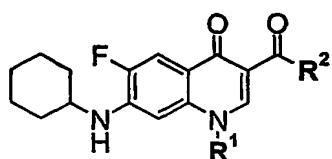
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-------|--|---|
| 23 | 16,23 | (R)-MeO ₂ C-CH(CH ₂ -(3-Py))-NH- | FAB-MS(Pos); 537(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 28 | 28 | HO ₂ C-C(Me) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 479 | 16 | 3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 480 | 6 | 3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 481 | 16 | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 538(M ⁺ +1) |
| 482 | 7 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 482(M ⁺ +1) |
| 483 | 16 | (S)-EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Et)-NH- | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 484 | 16 | EtO ₂ C-CH(CH ₂ OH)-NH- | FAB-MS(Pos); 490(M ⁺ +1) |
| 485 | 6 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |
| 486 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH(CH ₂ -(3-Py))-NH- | FAB-MS(Pos); 523(M ⁺ +1) |
| 487 | 16 | (S)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 488 | 16 | (R)-MeO ₂ C-CH(Bn)-NH- | FAB-MS(Pos); 484(M ⁺ +1) |
| 489 | 16 | (R)-MeO ₂ C-CH(iBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 490 | 16 | (R)-MeO ₂ C-CH(Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 491 | 6 | HO ₂ C-CH(CH ₂ OH)-NH- | FAB-MS(Pos); 462(M ⁺ +1) |
| 492 | 6 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 490(M ⁺ +1) |
| 493 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH(Bn)-NH- | FAB-MS(Pos); 522(M ⁺ +1) |
| 494 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 490(M ⁺ +1) |
| 495 | 6 | (S)-HO ₂ C-CH(iBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 496 | 16 | (R)-HO ₂ C-CH(iPr)-NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 497 | 16 | (S)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 498 | 16 | (R)-MeO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 532(M ⁺ +1) |
| 499 | 16 | (S)-MeO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 574(M ⁺ +1) |
| 500 | 16 | (R)-EtO ₂ C-CH(tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 516(M ⁺ +1) |
| 501 | 15 | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ -CH ₂ NH- | ESI-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) Sal : HBr |
| 502 | 16 | (R)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 503 | 5 | (S)-MeO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |
| 504 | 5 | (S)-MeO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 505 | 16 | (S)-MeO ₂ C-CH(iBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 502(M ⁺ +1) |
| 506 | 28 | (R)-HO ₂ C-CH(tBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 507 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH(iBu)-NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 508 | 16 | (1-MeO ₂ C-cPen)-NH- | FAB-MS(Pos); 500(M ⁺ +1) |
| 509 | 28 | (1-HO ₂ C-cPen)-NH- | FAB-MS(Pos); 486(M ⁺ +1) |
| 510 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH(Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 511 | 6 | (R)-HO ₂ C-CH(iPr)-NH- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 512 | 16 | (S)-tBuO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 574(M ⁺ +1) |
| 513 | 5 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 514 | 16 | (S)-tBuO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |

表 3 5



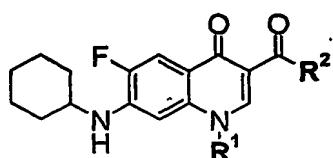
| Ex | Syn | R | Data |
|-----|-----|---|---|
| 515 | 5 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ Me)-NH- | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |
| 516 | 6 | (R)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |
| 517 | 1 | 2-((EtO) ₂ (O)P-CH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos); 592(M ⁺ +1) |
| 518 | 7 | 2-((HO) ₂ (O)P-CH ₂)-1-pipe | FAB-MS(Pos.); 536(M ⁺ +1) |
| 519 | 1 | (EtO) ₂ (O)P-CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 524(M ⁺ +1) |
| 520 | 1 | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 552(M ⁺ +1) |
| 521 | 15 | (HO) ₂ (O)P-CH ₂ NH- | ESI-MS(Pos.); 468(M ⁺ +1) Sal : HBr |
| 522 | 15 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₃ NH- | ESI-MS(Pos.); 496(M ⁺ +1) Sal : HBr |
| 523 | 16 | (EtO) ₂ (O)P-CF ₂ -CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 574(M ⁺ +1) |
| 524 | 16 | EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 525 | 6 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 446(M ⁺ +1) |
| 526 | 6 | HO ₂ C-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 460(M ⁺ +1) |
| 527 | 7 | (HO) ₂ (O)P-C(Me) ₂ -CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 510(M ⁺ +1) |
| 528 | 16 | (EtO) ₂ (O)P-C(Me) ₂ -CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 566(M ⁺ +1) |
| 529 | 16 | (S)-EtO ₂ C-(CH ₂) ₃ CH(CO ₂ Et)-NH- | FAB-MS(Pos); 574(M ⁺ +1) |
| 530 | 6 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 518(M ⁺ +1) |
| 531 | 16 | (EtO ₂ C-CH ₂) ₂ N- | FAB-MS(Pos); 546(M ⁺ +1) |
| 532 | 6 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ N- | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 533 | 16 | (2-oxo-3-THF)-NH- | FAB-MS(Pos); 458(M ⁺ +1) |
| 534 | 6 | HO-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 535 | 16 | (2,2-diMe-1,3-dioxolan-4-yl)-CH ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 536 | 4 | HO-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 448(M ⁺ +1) |
| 537 | 16 | 3-EtO ₂ C-cHex-NH- | FAB-MS(Pos); 528(M ⁺ +1) |
| 538 | 6 | 3-HO ₂ C-cHex-NH- | FAB-MS(Pos); 500(M ⁺ +1) |
| 539 | 16 | (EtO ₂ CCH ₂) ₂ CHNH- | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 540 | 6 | (HO ₂ CCH ₂) ₂ CHNH- | FAB-MS(Pos); 504(M ⁺ +1) |
| 541 | 16 | HO ₂ C-(CH ₂) ₄ -NH- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 542 | 16 | (S)-HO ₂ CCHOH(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 476(M ⁺ +1) |
| 543 | 16 | EtO ₂ C-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos); 488(M ⁺ +1) |
| 544 | 16 | MeO ₂ C-C(Me) ₂ -NH- | FAB-MS(Pos); 474(M ⁺ +1) |
| 545 | 16 | (EtO) ₂ (O)P-3-pipe- | FAB-MS(Pos); 578(M ⁺ +1) |
| 546 | 7 | (HO) ₂ (O)P-3-pipe- | FAB-MS(Pos); 522(M ⁺ +1) |

表 3 6



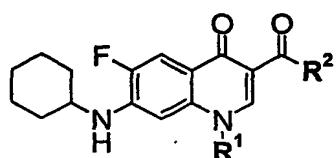
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | Data |
|-----|------|--|---|--|
| 18 | 18 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 526(M ⁺ +1) |
| 22 | 22 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 486(M ⁺ +1) |
| 547 | 16 | (S)-3-THF | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 432(M ⁺ +1) |
| 548 | 16 | (R)-3-THF | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 432(M ⁺ +1) |
| 549 | 16 | 1-Me-4-pipe | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 459(M ⁺ +1) Sal : HCl |
| 550 | 1 | 1-Me-3-pyrr | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 445(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 551 | 1 | iPr | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 510(M ⁺ +1) |
| 552 | 1 | (S)-3-THF | Me ₂ N- | FAB-MS(Pos.); 402(M ⁺ +1) |
| 553 | 15 | iPr | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 454(M ⁺ +1), Sal : HBr |
| 554 | 1 | 1-Me-3-pyrr | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 511(M ⁺ +1) |
| 555 | 1 | (S)-3-THF | (BnO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | ESI-MS(Pos.); 662(M ⁺ +1) |
| 556 | 18 | (S)-3-THF | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 482(M ⁺ +1) |
| 557 | 15 | 1-Me-3-pyrr | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 495(M ⁺ +1), Sal : HBr |
| 558 | 1 | (R)-3-THF | (BnO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 662(M ⁺ +1) |
| 559 | 18 | (R)-3-THF | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos.); 482(M ⁺ +1) |
| 560 | 1,23 | 1-Me-4-pipe | 3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 589(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 561 | 1,23 | 1-Me-4-pipe | 2-EtO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos.); 541(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 562 | 6 | 1-Me-4-pipe | 3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 561(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 563 | 6 | 1-Me-4-pipe | 2-HO ₂ C-1-pipe | FAB-MS(Pos.); 513(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 564 | 1,23 | (S)-1-Me-3-pyrr | (S)-3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 575(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 565 | 1,23 | (S)-1-Me-3-pyrr | (R)-3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 575(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 566 | 6 | (S)-1-Me-3-pyrr | (S)-3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 547(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 567 | 1,23 | (R)-1-Me-3-pyrr | (S)-3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos.); 575(M ⁺ +1), Sal : HCl |

表 37



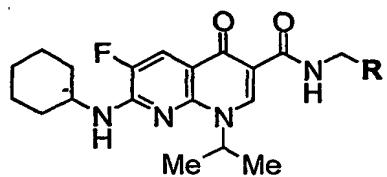
| Ex | Syn | R¹ | R² | Data |
|-----|------|--|---|---|
| 568 | 1,23 | (R)-1-Me-3-pyrr | (R)-3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 575(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 569 | 6 | (S)-1-Me-3-pyrr | (R)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 547(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 570 | 6 | (R)-1-Me-3-pyrr | (S)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 547(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 571 | 6 | (R)-1-Me-3-pyrr | (R)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 547(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 572 | 1 | (S)-3-THF | (S)-3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 573 | 1 | (S)-3-THF | (R)-3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 574 | 1 | (R)-3-THF | (S)-3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 575 | 1 | (R)-3-THF | (R)-3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 562(M ⁺ +1) |
| 576 | 6 | (R)-3-THF | (S)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 577 | 6 | (S)-3-THF | (S)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 578 | 6 | (R)-3-THF | (R)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 579 | 1 | 3-THF | H₂N- | FAB-MS(Pos); 374(M ⁺ +1) |
| 580 | 6 | (S)-3-THF | (R)-3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 581 | 1 | sBu | 3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 548(M ⁺ +1) |
| 582 | 1 | sBu | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 524(M ⁺ +1) |
| 583 | 7 | sBu | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 468(M ⁺ +1) |
| 584 | 4 | sBu | (1RS,2SR,3SR,4SR)-2,3-di HO-4-HO(CH ₂) ₂ O-cPen | FAB-MS(Pos); 520(M ⁺ +1) |
| 585 | 6 | sBu | 3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 520(M ⁺ +1) |
| 586 | 16 | iPr | 3-EtO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 534(M ⁺ +1) |
| 587 | 6 | iPr | 3-HO₂C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 506(M ⁺ +1) |
| 588 | 1 | sBu | (3aRS,4SR,6RS,6aSR) | FAB-MS(Pos); 560(M ⁺ +1) |
| 589 | 1 | 2,2-diMe-1,3-dioxan -5-yl | (BnO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- | FAB-MS(Pos); 706(M ⁺ +1) |
| 590 | 1 | 2,2-diMe-1,3-dioxan -5-yl | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 476(M ⁺ +1) |
| 591 | 22 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | HO-(CH ₂) ₃ NH- | FAB-MS(Pos.); 436(M ⁺ +1) |
| 592 | 1 | 1-Me-4-pipe | (2-HO-Ph)-NH- | FAB-MS(Pos); 493(M ⁺ +1) |

表 3 8



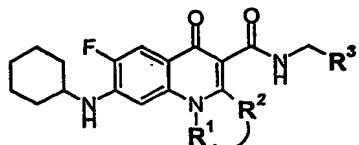
| Ex | Syn | R ¹ | R ² | Data |
|-----|-----|---------------------------------------|--|---|
| 593 | 16 | AcNH(CH ₂) ₂ - | 3-EtO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 577(M ⁺ +1) |
| 594 | 6 | AcNH(CH ₂) ₂ - | 3-HO ₂ C-2-thiq | FAB-MS(Pos); 549(M ⁺ +1) |
| 595 | 1 | 1-Me-3-pyrr | (2-HO-Ph)-N- | FAB-MS(Pos); 479(M ⁺ +1), Sal : HCl |
| 596 | 16 | | (S)-EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CO ₂ Et)-NH- | FAB-MS(Pos); 584(M ⁺ +1) |
| 597 | 6 | | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CO ₂ H)-NH- | FAB-MS(Pos); 528(M ⁺ +1) |

表 3 9



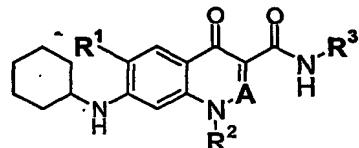
| EX | Syn | R | Data |
|-----|-----|--------------------|-------------------------------------|
| 598 | 1 | CO ₂ Et | ESI-MS(Neg); 431(M ⁺ -1) |
| 599 | 6 | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 405(M ⁺ +1) |

表 4 0



| Ex | Syn | -R ¹ -R ² - | R ³ | Data |
|-----|-----|--|--------------------|-------------------------------------|
| 600 | 16 | -CH=CH-CH=CH- | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 440(M ⁺ +1) |
| 601 | 6 | -CH=CH-CH=CH- | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 412(M ⁺ +1) |
| 602 | 16 | -(CH ₂) ₄ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 603 | 6 | -(CH ₂) ₄ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 416(M ⁺ +1) |
| 604 | 16 | -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 442(M ⁺ +1) |
| 605 | 6 | -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 414(M ⁺ +1) |
| 606 | 16 | -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 607 | 6 | -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 416(M ⁺ +1) |
| 608 | 16 | -(CH ₂) ₃ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |
| 609 | 6 | -(CH ₂) ₃ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 402(M ⁺ +1) |
| 610 | 16 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 456(M ⁺ +1) |
| 611 | 6 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 428(M ⁺ +1) |
| 612 | 16 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ Et | FAB-MS(Pos); 458(M ⁺ +1) |
| 613 | 6 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | CO ₂ H | FAB-MS(Pos); 430(M ⁺ +1) |

表 4 1



| Ex | Syn | R ¹ | R ² | A | R ³ | Data |
|-----|-----|----------------|-----------------------|-----|--|--|
| 614 | 16 | F | cPen | CMe | EtO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 472(M ⁺ +1) |
| 615 | 6 | F | cPen | CMe | HO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 444(M ⁺ +1) |
| 616 | 1 | F | Et | N | EtO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 419(M ⁺ +1) |
| 617 | 6 | F | Et | N | HO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 391(M ⁺ +1) |
| 618 | 1 | F | Et | N | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 497(M ⁺ +1) |
| 619 | 15 | F | Et | N | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ - | ESI-MS(Pos.); 441(M ⁺ +1), Sal : HBr |
| 620 | 16 | OEt | Et | N | EtO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 445(M ⁺ +1) |
| 621 | 6 | OEt | Et | N | HO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos.); 417(M ⁺ +1) |
| 622 | 16 | F | cPen | N | EtO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 459(M ⁺ +1) |
| 623 | 6 | F | cPen | N | HO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 431(M ⁺ +1) |
| 624 | 16 | F | (Et) ₂ CH- | N | EtO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 461(M ⁺ +1) |
| 625 | 6 | F | (Et) ₂ CH- | N | HO ₂ C-CH ₂ - | FAB-MS(Pos); 433(M ⁺ +1) |
| 626 | 16 | F | (Et) ₂ CH- | N | (EtO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 539(M ⁺ +1) |
| 627 | 7 | F | (Et) ₂ CH- | N | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ - | FAB-MS(Pos); 483(M ⁺ +1) |
| 628 | 16 | F | (Et) ₂ CH- | N | (S)-EtO ₂ C-(CH ₂) ₂ C H(CO ₂ Et)- | FAB-MS(Pos); 561(M ⁺ +1) |
| 629 | 6 | F | (Et) ₂ CH- | N | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH (CO ₂ H)- | FAB-MS(Pos); 505(M ⁺ +1) |

以下、表42～44にいくつかの実施例化合物のNMRデータを示す。

表42

| Ex | Data |
|-----|--|
| 6 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.85(m,6H), 1.85-2.01(m,4H), 2.19-2.32(m,2H), 3.50-3.63(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 5.12-5.22(m,1H), 6.33(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.60(s,1H), 10.32(t,J=5.4Hz,1H), 12.64(brs,1H) |
| 7 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.48(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.89(m,4H), 1.92-2.00(m,2H), 3.44-3.62(m,3H), 4.43(q,J=7.0Hz,2H), 6.29(d,J=6.4Hz,1H), 6.70(d,J=7.4Hz,1H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.16(t,J=5.9Hz,1H) |
| 15 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-2.00(m,12H), 2.18-2.32(m,2H), 3.44-3.64(m,3H), 5.10-5.25(m,1H), 6.86(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.62(s,1H), 10.14(brs,1H) |
| 18 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,7H), 1.51-1.56(s,3H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-2.02(m,6H), 3.40-3.57(m,3H), 4.02(d,J=13.2Hz,2H), 4.50(d,J=13.2Hz,2H), 4.72-4.78(m,1H), 6.29(d,J=8.3Hz,1H), 6.58(d,J=6.8Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 9.54(s,1H), 10.14(t,J=5.8Hz,1H) |
| 22 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.09-1.23(m,1H), 1.24-1.48(m,4H), 1.59-1.68(m,1H), 1.70-1.98(m,6H), 3.38-3.61(m,3H), 3.75-3.92(m,4H), 4.80-4.93(m,1H), 5.13(brs,2H), 6.21(d,J=7.8Hz,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.69(s,1H), 10.19(t,J=5.8Hz,1H) |
| 161 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.51-3.62(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 4.43(q,J=6.9Hz,2H), 6.31(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.4Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.35(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H) |
| 255 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,4H), 1.50(d,J=6.8Hz,6H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 5.12(quintet,J=6.8Hz,1H), 6.30(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.87(d,J=6.9Hz,1H), 7.80(d,J=1.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.34(t,J=5.4Hz,1H), 12.62(brs,1H) |
| 259 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.23-1.48(m,5H), 1.53-1.81(m,8H), 1.85-1.94(m,2H), 1.94-2.02(m,2H), 2.04-2.13(m,2H), 3.50-3.64(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 4.56-4.67(m,1H), 6.39(dd,J=2.0,8.0Hz,1H), 6.78(d,J=7.4Hz,1H), 7.79(d,J=12.7Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.33(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H) |
| 406 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.12-1.24(m,1H), 1.26-1.49(m,4H), 1.59-2.00(m,13H), 2.18-2.29(m,2H), 3.36-3.48(m,2H), 3.50-3.61(m,1H), 3.94-4.06(m,1H), 5.10-5.21(m,1H), 5.33(brs,1H), 6.31(d,1H,J=6.9Hz), 6.84(d,J=6.9Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.62(s,1H), 10.14(t,J=5.9Hz,1H), 12.45(brs,1H) |
| 416 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-2.00(m,10H), 2.19-2.31(m,2H), 3.50-3.63(m,3H), 3.87-3.96(m,2H), 5.11-5.22(m,1H), 6.32(d,J=6.8Hz,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.62(s,1H), 10.22(t,J=5.8Hz,1H) |

表 4 3

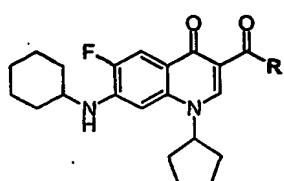
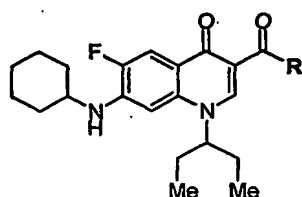
| Ex | Data |
|-----|---|
| 417 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-2.00(m,10H), 2.18-2.33(m,2H), 2.72-2.88(m,2H), 3.50-3.66(m,1H), 4.75-4.82(m,1H), 5.11-5.21(m,1H), 6.30(brs,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.60(s,1H), 10.59(d,J=7.8Hz,1H) |
| 419 | NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ; 1.15-1.28(m,1H), 1.30-1.50(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.70-2.02(m,10H), 2.15-2.30(m,2H), 2.95-3.30(m,2H), 3.48-3.65(m,1H), 4.05(brs,1H), 4.49(brs,1H), 4.60-5.10(m,2H), 5.82(brd,J=6.4Hz,1H), 6.82(d,J=6.8Hz,1H), 7.16(brs,4H), 7.74(d,J=12.7Hz,1H), 7.89(s,1H), 12.48(brs,1H) |
| 425 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-2.00(m,11H), 2.04-2.15(m,1H), 2.20-2.33(m,4H), 3.52-3.64(m,1H), 4.48-4.56(m,1H), 5.12-5.21(m,1H), 6.34(brd,J=6.4Hz,1H), 6.85(d,J=6.8Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.59(s,1H), 10.48(d,J=7.8Hz,1H) 12.50(brs,2H) |
| 429 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.12-1.24(m,1H), 1.26-1.48(m,4H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.99(m,12H), 2.18-2.30(m,2H), 2.88(dd,J=7.4,13.7Hz,1H), 3.12(dd,J=5.4,13.7Hz,1H), 3.50-3.62(m,1H), 4.38-4.51(m,1H), 5.10-5.18(m,1H), 6.30(d,J=6.3Hz,1H), 6.83(d,J=7.3Hz,1H), 7.14-7.30(m,5H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.57(s,1H), 10.18(d,J=7.8Hz,1H) |
| 482 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.77(t,J=7.4Hz,6H), 1.12-1.52(m,5H), 1.61-2.00(m,11H), 3.44-3.55(m,2H), 3.58-3.70(m,1H), 4.80-4.90(m,1H), 6.26(d,J=6.8Hz,1H), 6.93(d,J=6.8Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.51(s,1H), 10.16(t,J=5.6Hz,1H) |
| 485 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.74-0.82(m,6H), 1.11-1.52(m,5H), 1.60-1.98(m,10H), 2.05-2.15(m,1H), 2.23-2.37(m,2H), 3.60-3.75(m,1H), 4.48-4.56(m,1H), 4.80-4.92(m,1H), 6.30(d,J=6.8Hz,1H), 6.94(d,J=6.9Hz,1H), 7.80(d,J=12.2Hz,1H), 8.50(s,1H), 10.51(d,J=7.8Hz,1H), 12.49(brs,2H) |
| 492 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.78(t,J=7.3Hz,6H), 1.11-1.51(m,5H), 1.62-1.98(m,9H), 2.75(d,J=5.4,16.6Hz,1H), 2.84(dd,J=5.6,16.6Hz,1H), 3.60-3.75(m,1H), 4.76-4.90(m,2H), 6.28(d,J=6.8Hz,1H), 6.93(d,J=6.8Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.51(s,1H), 10.62(d,J=8.3Hz,1H), 12.68(brs,2H) |
| 501 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.78(t,J=7.3Hz,6H), 1.10-1.50(m,5H), 1.60-2.00(m,9H), 3.60-3.70(m,1H), 3.80-4.05(m,2H), 4.80-4.93(m,1H), 6.95(d,J=6.8Hz,1H), 7.79(d,J=12.3Hz,1H), 8.54(s,1H), 10.48(t,J=5.8Hz,1H) |
| 522 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.78(t,J=7.4Hz,6H), 1.11-1.50(m,5H), 1.51-2.00(m,13H), 3.34-3.39(m,2H), 3.60-3.70(m,1H), 4.80-4.90(m,1H), 6.94(d,J=6.9Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.53(s,1H), 10.16(t,J=5.6Hz,1H) |
| 527 | NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ; 0.79(t,J=7.3Hz,6H), 1.01(d,J=13.7Hz,6H), 1.13-1.48(m,5H), 1.58-1.97(m,9H), 3.25-3.45(m,2H), 3.54(brs,1H), 4.65(brs,1H), 5.70-5.84(m,1H), 6.82(d,J=6.8Hz,1H), 7.92(d,J=12.6Hz,1H), 8.52(s,1H), 10.05(brs,1H) |
| 553 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.51(d,J=6.3Hz,6H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.81-1.99(m,4H), 3.45-3.56(m,2H), 3.56-3.66(m,1H), 5.07-5.20(m,1H), 6.88(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.69(s,1H), 10.15(brs,1H) |
| 556 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.50(m,5H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.90(m,4H), 1.90-2.02(m,2H), 2.05-2.17(m,1H), 2.55-2.67(m,1H), 3.42-3.59(m,3H), 3.76-3.84(m,1H), 3.88-3.96(m,1H), 4.02-4.11(m,1H), 4.22-4.30(m,1H), 5.45(brs,1H), 6.34(brd,J=5.9Hz,1H), 6.90(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.13(t,J=5.8Hz,1H) |

表 4 4

| Ex | Data |
|-----|--|
| 559 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.50(m,5H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.90(m,4H), 1.90-2.02(m,2H), 2.05-2.17(m,1H), 2.55-2.67(m,1H), 3.42-3.59(m,3H), 3.76-3.84(m,1H), 3.88-3.96(m,1H), 4.02-4.11(m,1H), 4.22-4.30(m,1H), 5.45(brs,1H), 6.34(brd,J=6.4Hz,1H), 6.90(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.13(t,J=5.8Hz,1H) |
| 576 | NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ; 1.15-1.30(m,1H), 1.30-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.94-2.03(m,2H), 2.08-2.22(m,1H), 2.50-2.64(m,1H), 2.90-3.35(m,2H), 3.46-3.58(m,1H), 3.74-3.86(m,1H), 3.89-4.00(m,1H), 4.00-4.25(m,3H), 4.35-5.10(m,2H), 5.35(brs,1H), 5.86(brd,J=6.8Hz,1H), 6.88(brd,J=6.4Hz,1H), 7.16(brs,4H), 7.73(d,J=12.2Hz,1H), 7.92(s,1H) |
| 578 | NMR(DMSO-d ₆ , 80°C) δ; 1.15-1.30(m,1H), 1.30-1.50(m,4H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.94-2.03(m,2H), 2.08-2.22(m,1H), 2.50-2.64(m,1H), 2.94-3.35(m,2H), 3.46-3.58(m,1H), 3.74-3.85(m,1H), 3.90-4.00(m,1H), 4.00-4.25(m,3H), 4.35-5.15(m,2H), 5.35(brs,1H), 5.87(brd,J=6.3Hz,1H), 6.88(brd,J=7.3Hz,1H), 7.16(brs,4H), 7.73(d,J=12.2Hz,1H), 7.92(s,1H), 12.46(brs,1H) |
| 583 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.84(t,J=7.4Hz,3H), 1.12-1.46(m,5H), 1.49(d,J=6.3Hz,3H), 1.61-1.69(m,1H), 1.70-1.90(m,6H), 1.91-2.00(m,2H), 3.43-3.65(m,3H), 4.93(q,J=6.5Hz,1H), 6.29(d,J=6.4Hz,1H), 6.86(d,J=7.3Hz,1H), 7.70(d,J=12.2Hz,1H), 8.58(s,1H), 10.15(t,J=5.6Hz,1H) |
| 619 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.29-1.50(m,7H), 1.62-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.80-1.90(m,2H), 1.92-1.99(m,2H), 3.45-3.56(m,2H), 3.60-3.70(m,1H), 4.58(q,J=7.3Hz,2H), 6.73(d,J=7.3Hz,1H), 7.70(d,J=11.7Hz,1H), 10.00(t,J=5.4Hz,1H) |
| 627 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.83(t,J=7.4Hz,6H), 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.52(m,4H), 1.55-2.02(m,11H), 3.44-3.55(m,2H), 3.62-3.75(m,1H), 4.94-5.04(m,1H), 6.65(d,J=8.3Hz,1H), 6.91(d,J=6.8Hz,1H), 7.71(d,J=11.7Hz,1H), 10.00(t,J=5.6Hz,1H) |
| 629 | NMR(DMSO-d ₆) δ; 0.70-0.77(m,6H), 1.11-1.24(m,1H), 1.28-1.52(m,4H), 1.63-1.70(m,1H), 1.72-1.86(m,4H), 1.90-2.03(m,5H), 2.05-2.17(m,1H), 2.25-2.39(m,2H), 3.65-3.76(m,1H), 4.51-4.57(m,1H), 4.98-5.07(m,1H), 6.70(d,J=8.3Hz,1H), 6.93(d,J=6.8Hz,1H), 7.75(d,J=11.7Hz,1H), 10.49(d,J=7.3Hz,1H) |

以下、表 4 5 ~ 6 7 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

表 4 5

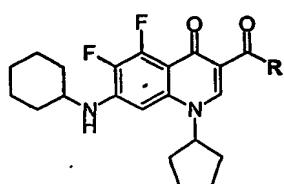
表 4 6
97

| Ex | R |
|-----|--|
| A1 | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| A2 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CH(CO ₂ H)NH- |
| A3 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CH-NH- |
| A4 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₂)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| A5 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| A6 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-(CH ₂) ₂)N- |
| A7 | (HO ₂ C) ₂ CHNH- |
| A8 | ((HO ₂ C-(CH ₂) ₂) ₂ N- |
| A9 | HO ₂ C-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ NH- |
| A10 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₂ OH)NH- |
| A11 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CHCH ₂ NH- |
| A12 | HO ₂ C-CH(OH)CH ₂ NH- |
| A13 | HO ₂ C-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH- |
| A14 | HO-(CH ₂) ₃ -CH(CO ₂ H)NH- |
| A15 | HO-CH ₂ CH(CO ₂ H)CH ₂ NH- |
| A16 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ NH- |
| A17 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH ₂ NH- |
| A18 | HO ₂ C-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -NH- |
| A19 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| A20 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| A21 | HO ₂ C-CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| A22 | 2-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| A23 | 3-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| A24 | 4-((HO) ₂ (O)P)-1-pipe |
| A25 | (HO) ₂ (O)P-CHF-CH ₂ NH- |
| A26 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ NH- |
| A27 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH ₂ NH- |
| A28 | HO ₂ C-CHF-(CH ₂) ₂ -NH- |
| A29 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| A30 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH(CO ₂ H)NH- |
| A31 | HO ₂ C-CHF-CH(CO ₂ H)NH- |

| Ex | R |
|-----|--|
| B1 | (HO) ₂ (O)P-O-(CH ₂) ₂ -NH- |
| B2 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₂)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| B3 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| B4 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-(CH ₂) ₂)N- |
| B5 | (HO ₂ C) ₂ CHNH- |
| B6 | ((HO ₂ C-(CH ₂) ₂) ₂ N- |
| B7 | HO ₂ C-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ NH- |
| B8 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₂ OH)NH- |
| B9 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CHCH ₂ NH- |
| B10 | HO ₂ C-CH(OH)CH ₂ NH- |
| B11 | HO ₂ C-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH- |
| B12 | HO-(CH ₂) ₃ -CH(CO ₂ H)NH- |
| B13 | HO-CH ₂ CH(CO ₂ H)CH ₂ NH- |
| B14 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ NH- |
| B15 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH ₂ NH- |
| B16 | HO ₂ C-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -NH- |
| B17 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| B18 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| B19 | HO ₂ C-CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| B20 | 2-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| B21 | 3-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| B22 | 4-((HO) ₂ (O)P)-1-pipe |
| B23 | (HO) ₂ (O)P-CHF-CH ₂ NH- |
| B24 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ NH- |
| B25 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH ₂ NH- |
| B26 | HO ₂ C-CHF-(CH ₂) ₂ -NH- |
| B27 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| B28 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH(CO ₂ H)NH- |
| B29 | HO ₂ C-CHF-CH(CO ₂ H)NH- |

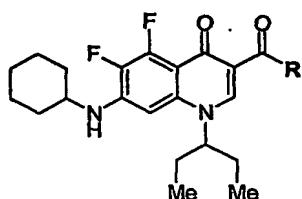
98

表 4 7



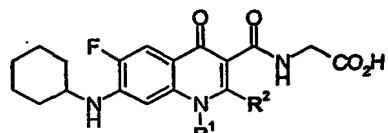
| Ex | R |
|-----|--|
| C1 | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| C2 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C3 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| C4 | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| C5 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C6 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CH(CO ₂ H)NH- |
| C7 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CH-NH- |
| C8 | (HO) ₂ (O)P-O-(CH ₂) ₂ -NH- |
| C9 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₂)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| C10 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| C11 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-(CH ₂) ₂)N- |
| C12 | (HO ₂ C) ₂ CHNH- |
| C13 | ((HO ₂ C-(CH ₂) ₂) ₂ N- |
| C14 | HO ₂ C-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ NH- |
| C15 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₂ OH)NH- |
| C16 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CHCH ₂ NH- |
| C17 | HO ₂ C-CH(OH)CH ₂ NH- |
| C18 | HO ₂ C-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH- |
| C19 | HO-(CH ₂) ₃ -CH(CO ₂ H)NH- |
| C20 | HO-CH ₂ CH(CO ₂ H)CH ₂ NH- |
| C21 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ NH- |
| C22 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH ₂ NH- |
| C23 | HO ₂ C-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -NH- |
| C24 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C25 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C26 | HO ₂ C-CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C27 | 2-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| C28 | 3-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| C29 | 4-((HO) ₂ (O)P)-1-pipe |
| C30 | (HO) ₂ (O)P-CHF-CH ₂ NH- |
| C31 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ NH- |
| C32 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH ₂ NH- |
| C33 | HO ₂ C-CHF-(CH ₂) ₂ -NH- |
| C34 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| C35 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH(CO ₂ H)NH- |
| C36 | HO ₂ C-CHF-CH(CO ₂ H)NH- |

表 4 8



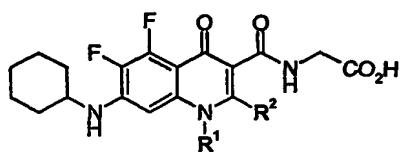
| Ex | R |
|-----|--|
| D1 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D2 | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| D3 | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| D4 | (S)-HO ₂ C-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D5 | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₃ CH(CO ₂ H)NH- |
| D6 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CH-NH- |
| D7 | (HO) ₂ (O)P-O-(CH ₂) ₂ -NH- |
| D8 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₂)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| D9 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-CH ₂)N- |
| D10 | (HO ₂ C-(CH ₂) ₃)(HO ₂ C-(CH ₂) ₂)N- |
| D11 | (HO ₂ C) ₂ CHNH- |
| D12 | ((HO ₂ C-(CH ₂) ₂) ₂ N- |
| D13 | HO ₂ C-CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ NH- |
| D14 | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₂ OH)NH- |
| D15 | (HO ₂ C-CH ₂) ₂ CHCH ₂ NH- |
| D16 | HO ₂ C-CH(OH)CH ₂ NH- |
| D17 | HO ₂ C-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH- |
| D18 | HO-(CH ₂) ₃ -CH(CO ₂ H)NH- |
| D19 | HO-CH ₂ CH(CO ₂ H)CH ₂ NH- |
| D20 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ NH- |
| D21 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH ₂ NH- |
| D22 | HO ₂ C-CF ₂ -(CH ₂) ₂ -NH- |
| D23 | HO ₂ C-CF ₂ CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D24 | HO ₂ C-CH ₂ CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D25 | HO ₂ C-CF ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D26 | 2-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| D27 | 3-((HO) ₂ (O)P)-cHex-NH- |
| D28 | 4-((HO) ₂ (O)P)-1-pipe |
| D29 | (HO) ₂ (O)P-CHF-CH ₂ NH- |
| D30 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ NH- |
| D31 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH ₂ NH- |
| D32 | HO ₂ C-CHF-(CH ₂) ₂ -NH- |
| D33 | HO ₂ C-CHF-CH ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| D34 | HO ₂ C-CH ₂ -CHF-CH(CO ₂ H)NH- |
| D35 | HO ₂ C-CHF-CH(CO ₂ H)NH- |

表 4 9



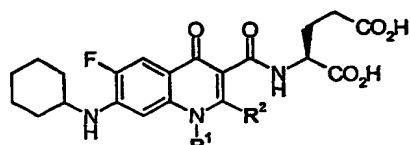
| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|---|-----------------|
| E1 | 3,4-diMe-cPen | H |
| E2 | 3-Me-cPen | H |
| E3 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| E4 | 3,3-diMe-cPen | H |
| E5 | 3,4-diF-cPen | H |
| E6 | 3-F-cPen | H |
| E7 | 3,3-diF-cPen | H |
| E8 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| E9 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| E10 | 3-THP | H |
| E11 | 2-Py | H |
| E12 | 3-Py | H |
| E13 | 4-Py | H |
| E14 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| E15 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| E16 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| E17 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| E18 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| E19 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| E20 | cPen | Cl |
| E21 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| E22 | cPen | CF ₃ |

表 5 0



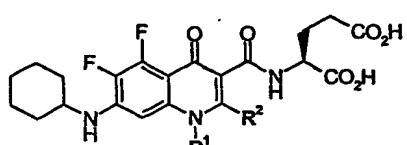
| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| F1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| F2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| F3 | iPr | H |
| F4 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| F5 | 1-Me-3-pyrr | H |
| F6 | 3-THF | H |
| F7 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| F8 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| F9 | 3,4-diMe-cPen | H |
| F10 | 3-Me-cPen | H |
| F11 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| F12 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| F13 | 3,3-diMe-cPen | H |
| F14 | 3,4-diF-cPen | H |
| F15 | 3-F-cPen | H |
| F16 | 3,3-diF-cPen | H |
| F17 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| F18 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| F19 | 3-THP | H |
| F20 | 2-Py | H |
| F21 | 3-Py | H |
| F22 | 4-Py | H |
| F23 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| F24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| F25 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| F26 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| F27 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| F28 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| F29 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| F30 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| F31 | cPen | Cl |
| F32 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| F33 | cPen | CF ₃ |

表 5-1



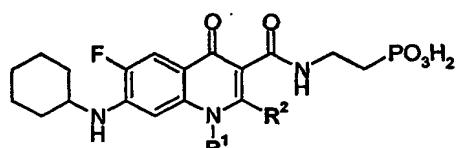
| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| G1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| G2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| G3 | iPr | H |
| G4 | Et | H |
| G5 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| G6 | 1-Me-3-pyrr | H |
| G7 | 3-THF | H |
| G8 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| G9 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| G10 | 3,4-diMe-cPen | H |
| G11 | 3-Me-cPen | H |
| G12 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| G13 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| G14 | 3,3-diMe-cPen | H |
| G15 | 3,4-diF-cPen | H |
| G16 | 3-F-cPen | H |
| G17 | 3,3-diF-cPen | H |
| G18 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| G19 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| G20 | 3-THP | H |
| G21 | 2-Py | H |
| G22 | 3-Py | H |
| G23 | 4-Py | H |
| G24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| G25 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| G26 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| G27 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| G28 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| G29 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| G30 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| G31 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| G32 | cPen | Cl |
| G33 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| G34 | cPen | CF ₃ |

100

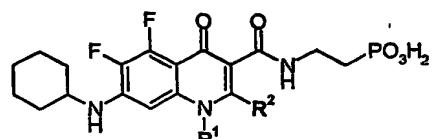


| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| H1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| H2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| H3 | iPr | H |
| H4 | Et | H |
| H5 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| H6 | 1-Me-3-pyrr | H |
| H7 | 3-THF | H |
| H8 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| H9 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| H10 | 3,4-diMe-cPen | H |
| H11 | 3-Me-cPen | H |
| H12 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| H13 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| H14 | 3,3-diMe-cPen | H |
| H15 | 3,4-diF-cPen | H |
| H16 | 3-F-cPen | H |
| H17 | 3,3-diF-cPen | H |
| H18 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| H19 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| H20 | 3-THP | H |
| H21 | 2-Py | H |
| H22 | 3-Py | H |
| H23 | 4-Py | H |
| H24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| H25 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| H26 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| H27 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| H28 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| H29 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| H30 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| H31 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| H32 | cPen | Cl |
| H33 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| H34 | cPen | CF ₃ |

表 5 3

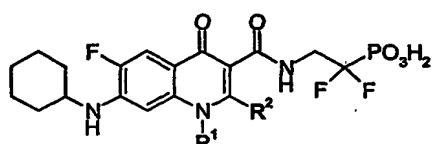


| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| I1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| I2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| I3 | 3,4-diMe-cPen | H |
| I4 | 3-Me-cPen | H |
| I5 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| I6 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| I7 | 3,3-diMe-cPen | H |
| I8 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| I9 | 3,4-diF-cPen | H |
| I10 | 3-F-cPen | H |
| I11 | 3,3-diF-cPen | H |
| I12 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| I13 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| I14 | 3-THP | H |
| I15 | 2-Py | H |
| I16 | 3-Py | H |
| I17 | 4-Py | H |
| I18 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| I19 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| I20 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| I21 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| I22 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| I23 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| I24 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| I25 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| I26 | cPen | Cl |
| I27 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| I28 | cPen | CF ₃ |

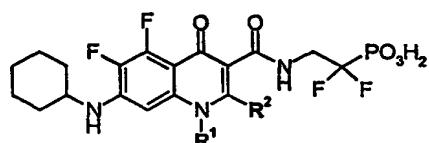
表 5 4
101

| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| J1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| J2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| J3 | iPr | H |
| J4 | Et | H |
| J5 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| J6 | 1-Me-3-pyrr | H |
| J7 | 3-THF | H |
| J8 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| J9 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| J10 | 3,4-diMe-cPen | H |
| J11 | 3-Me-cPen | H |
| J12 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| J13 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| J14 | 3,3-diMe-cPen | H |
| J15 | 3,4-diF-cPen | H |
| J16 | 3-F-cPen | H |
| J17 | 3,3-diF-cPen | H |
| J18 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| J19 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| J20 | 3-THP | H |
| J21 | 2-Py | H |
| J22 | 3-Py | H |
| J23 | 4-Py | H |
| J24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| J24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| J25 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| J26 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| J27 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| J28 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| J29 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| J30 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| J31 | cPen | Cl |
| J32 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| J33 | cPen | CF ₃ |

表 5 5

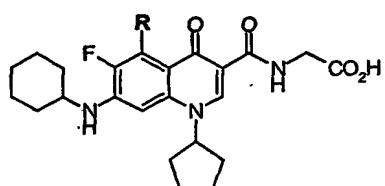


| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| K1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| K2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| K3 | iPr | H |
| K4 | Et | H |
| K5 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| K6 | 1-Me-3-pyrr | H |
| K7 | 3-THF | H |
| K8 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| K9 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| K10 | 3,4-diMe-cPen | H |
| K11 | 3-Me-cPen | H |
| K12 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| K13 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| K14 | 3,3-diMe-cPen | H |
| K15 | 3,4-diF-cPen | H |
| K16 | 3-F-cPen | H |
| K17 | 3,3-diF-cPen | H |
| K18 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| K19 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| K20 | 3-THP | H |
| K21 | 2-Py | H |
| K22 | 3-Py | H |
| K23 | 4-Py | H |
| K24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| K25 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| K26 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| K27 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| K28 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| K29 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| K30 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| K31 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| K32 | cPen | Cl |
| K33 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| K34 | cPen | CF ₃ |

表 5 6
102

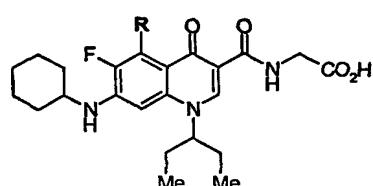
| Ex | R ¹ | R ² |
|-----|--|-----------------|
| L1 | FH ₂ C-CH(Me)- | H |
| L2 | F ₂ HC-CH(Me)- | H |
| L3 | iPr | H |
| L4 | Et | H |
| L5 | (HO-CH ₂) ₂ CH- | H |
| L6 | 1-Me-3-pyrr | H |
| L7 | 3-THF | H |
| L8 | 2,2-diMe-1,3-dioxan-5-yl | H |
| L9 | 2,2-diEt-1,3-dioxan-5-yl | H |
| L10 | 3,4-diMe-cPen | H |
| L11 | 3-Me-cPen | H |
| L12 | 3,4-diMe-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| L13 | 3-Me-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| L14 | 3,3-diMe-cPen | H |
| L15 | 3,4-diF-cPen | H |
| L16 | 3-F-cPen | H |
| L17 | 3,3-diF-cPen | H |
| L18 | 3,4-diF-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| L19 | 3-F-cyclopent-3-en-1-yl | H |
| L20 | 3-THP | H |
| L21 | 2-Py | H |
| L22 | 3-Py | H |
| L23 | 4-Py | H |
| L24 | -CH(Et)-(CH ₂) ₃ - | |
| L25 | -CH(Et)-(CH ₂) ₂ - | |
| L26 | -CH ₂ -C(=CH ₂)-(CH ₂) ₂ - | |
| L27 | -CH ₂ -CH(Me)-(CH ₂) ₂ - | |
| L28 | -CH ₂ -C(Me) ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| L29 | -CH ₂ -CHF-(CH ₂) ₂ - | |
| L30 | -CH ₂ -CF ₂ -(CH ₂) ₂ - | |
| L31 | (Et) ₂ CH- | Cl |
| L32 | cPen | Cl |
| L33 | (Et) ₂ CH- | CF ₃ |
| L34 | cPen | CF ₃ |

表 5 7



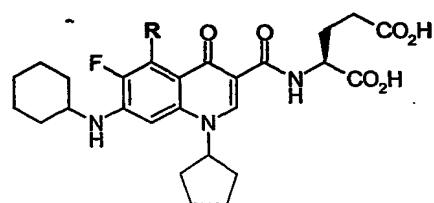
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| M1 | Cl |
| M2 | Br |
| M3 | Me |
| M4 | NC- |
| M5 | CF ₃ |
| M6 | HO- |
| M7 | H ₂ N- |
| M8 | 4-mor |
| M9 | 1-pipe |
| M10 | Me ₂ N- |
| M11 | Et ₂ N- |
| M12 | AcN(Me)- |
| M13 | AcNH- |

表 5 8



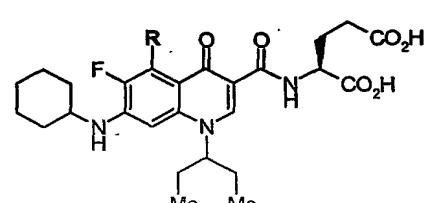
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| O1 | Cl |
| O2 | Br |
| O3 | Me |
| O4 | NC- |
| O5 | CF ₃ |
| O6 | H ₂ N- |
| O7 | 4-mor |
| O8 | 1-pipe |
| O9 | Et ₂ N- |
| O10 | AcN(Me)- |
| O11 | AcNH- |

表 5 9



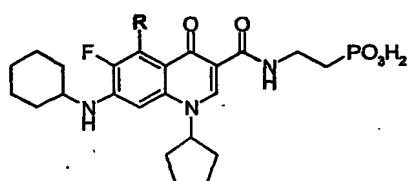
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| P1 | Cl |
| P2 | Br |
| P3 | Me |
| P4 | NC- |
| P5 | CF ₃ |
| P6 | HO- |
| P7 | H ₂ N- |
| P8 | 4-mor |
| P9 | 1-pipe |
| P10 | Me ₂ N- |
| P11 | Et ₂ N- |
| P12 | AcN(Me)- |
| P13 | AcNH- |

表 6 0



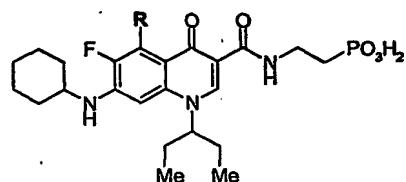
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| Q1 | Cl |
| Q2 | Br |
| Q3 | Me |
| Q4 | NC- |
| Q5 | CF ₃ |
| Q6 | HO- |
| Q7 | H ₂ N- |
| Q8 | 4-mor |
| Q9 | 1-pipe |
| Q10 | Me ₂ N- |
| Q11 | Et ₂ N- |
| Q12 | AcN(Me)- |
| Q13 | AcNH- |

表 6 1



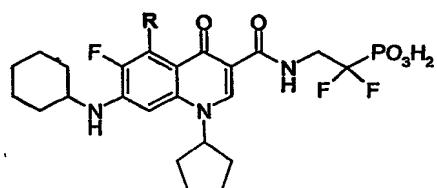
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| R1 | Cl |
| R2 | Br |
| R3 | Me |
| R4 | NC- |
| R5 | CF ₃ |
| R6 | HO- |
| R7 | H ₂ N- |
| R8 | 4-mor |
| R9 | 1-pipe |
| R10 | Me ₂ N- |
| R11 | Et ₂ N- |
| R12 | AcN(Me)- |
| R13 | AcNH- |

表 6 2



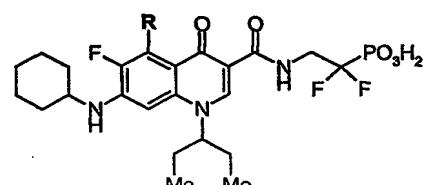
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| S1 | Cl |
| S2 | Br |
| S3 | Me |
| S4 | NC- |
| S5 | CF ₃ |
| S6 | HO- |
| S7 | H ₂ N- |
| S8 | 4-mor |
| S9 | 1-pipe |
| S10 | Me ₂ N- |
| S11 | Et ₂ N- |
| S12 | AcN(Me)- |
| S13 | AcNH- |

表 6 3



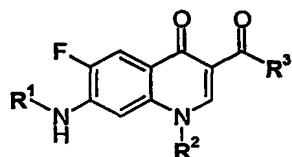
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| T1 | Cl |
| T2 | Br |
| T3 | Me |
| T4 | NC- |
| T5 | CF ₃ |
| T6 | HO- |
| T7 | H ₂ N- |
| T8 | 4-mor |
| T9 | 1-pipe |
| T10 | Me ₂ N- |
| T11 | Et ₂ N- |
| T12 | AcN(Me)- |
| T13 | AcNH- |

表 6 4



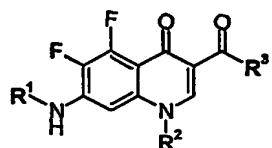
| Ex | R |
|-----|--------------------|
| U1 | Cl |
| U2 | Br |
| U3 | Me |
| U4 | NC- |
| U5 | CF ₃ |
| U6 | HO- |
| U7 | H ₂ N- |
| U8 | 4-mor |
| U9 | 1-pipe |
| U10 | Me ₂ N- |
| U11 | Et ₂ N- |
| U12 | AcN(Me)- |
| U13 | AcNH- |

表 6.5



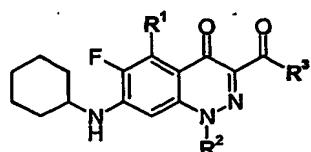
| Ex | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----|----------------|-----------------------|--|
| V1 | 4-F-cHex | cPen | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| V2 | 4-F-cHex | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V3 | 4-F-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V4 | 4-F-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| V5 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| V6 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V7 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V8 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| V9 | 4,4-diF-cHex | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V10 | 4,4-diF-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V11 | 4,4-diF-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| V12 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| V13 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V14 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V15 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| V16 | 3-THP | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V17 | 3-THP | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V18 | 3-THP | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| V19 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| V20 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| V21 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| V22 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |

表 6 6



| Ex | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----|----------------|-----------------------|--|
| W1 | 4-F-cHex | cPen | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| W2 | 4-F-cHex | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W3 | 4-F-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W4 | 4-F-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| W5 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| W6 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W7 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W8 | 4-F-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| W9 | 4,4-diF-cHex | cPen | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| W10 | 4,4-diF-cHex | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W11 | 4,4-diF-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W12 | 4,4-diF-cHex | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| W13 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| W14 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W15 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W16 | 4,4-diF-cHex | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| W17 | 3-THP | cPen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W18 | 3-THP | cPen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W19 | 3-THP | cPen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| W20 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| W21 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| W22 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| W23 | 3-THP | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |

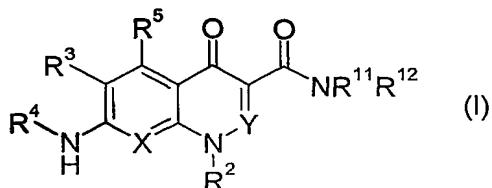
表 6 7



| Ex | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----|----------------|-----------------------|--|
| X1 | H | Et | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| X2 | H | Et | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| X3 | H | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| X4 | H | c-Pen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| X5 | H | c-Pen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| X6 | H | c-Pen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| X7 | F | Et | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| X8 | F | Et | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| X9 | F | Et | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| X10 | F | Et | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| X11 | F | (Et) ₂ CH- | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| X12 | F | (Et) ₂ CH- | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| X13 | F | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| X14 | F | (Et) ₂ CH- | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |
| X15 | F | c-Pen | HO ₂ C-CH ₂ NH- |
| X16 | F | c-Pen | (S)-HO ₂ C-(CH ₂) ₂ CH(CO ₂ H)NH- |
| X17 | F | c-Pen | (HO) ₂ (O)P-(CH ₂) ₂ NH- |
| X18 | F | c-Pen | (HO) ₂ (O)P-CF ₂ CH ₂ NH- |

請求の範囲

1. 式(I)で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する血小板凝集阻害剤。



[式中の記号は、以下の意味を示す。

X: C-R⁷、又はN。

Y: C-R⁶、又はN。

R¹¹: -H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいアミノ。

R¹²: -H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリール。

ただし、R¹¹とR¹²は隣接する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成してもよい。

R²: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくはヘテロ環。

R³: ハロゲン、低級アルキル、又は-O-低級アルキル。

R⁴: それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環、又はシクロアルキルで置換されている低級アルキル。ただし、R⁴が置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を示す場合、環を構成する炭素原子が隣接するNHと結合するものとする。

R⁵: -H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、-O-低級アルキル、-OH、-NHCO-低級アルキル、-N(低級アルキル)CO-低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、又は置換されていてもよい環状アミノ。

R⁶: -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

R^7 : -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

ただし、Y が C- R^6 を示す場合、 R^2 と R^6 は一体となって、低級アルキレン、又は低級アルケニレンを形成してもよい。]

2. 請求の範囲 1 記載の化合物を有効成分として含有する P2Y12 阻害剤。

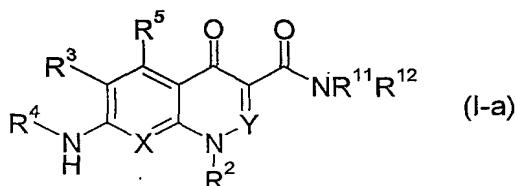
3. 血小板凝集阻害剤としての請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

4. P2Y12 阻害剤としての請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

5. 血小板凝集阻害剤を製造するための請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

6. P2Y12 阻害剤を製造するための請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

7. 式 (I-a) で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



[式中の記号は、以下の意味を表す。

X : C- R^7 、又は N。

Y : C- R^6 、又は N。

R^{11} : -H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいアミノ。

R^{12} : -H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリール。

ただし、 R^{11} と R^{12} は隣接する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成してもよい。

R^2 : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール
若しくはヘテロ環。

R^3 : ハロゲン、低級アルキル、又は-O-低級アルキル。

R^4 : それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環、
又はシクロアルキルで置換されている低級アルキル。ただし、 R^4 が置換さ
れていてもよい非芳香族ヘテロ環を示す場合、環を構成する炭素原子が隣
接する NH と結合するものとする。

R^5 : -H、ハロゲン、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、
シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、-O-低級アルキル、-OH、-NHCO-
低級アルキル、-N(低級アルキル)CO-低級アルキル、低級アルキルで置換さ
れていてもよいアミノ、又は置換されていてもよい環状アミノ。

R^6 : -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

R^7 : -H、ハロゲン、低級アルキル又はハロゲノ低級アルキル。

ただし、Y が C- R^6 を示す場合、 R^2 と R^6 は一体となって、低級アルキレン、又
は低級アルケニレンを形成してもよい。

ただし、7-(シクロヘキシリルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
キノリン-3-カルボヒドラジドを除く。]

8. X が、CH である請求の範囲 7 記載の化合物。

9. R^3 が、ハロゲンである請求の範囲 8 記載の化合物。

10. R^4 が、シクロアルキルである請求の範囲 9 記載の化合物。

11. R^5 が、-H、-OH 若しくはハロゲンである請求の範囲 10 記載の化合物。

12. R^{12} が Q 群より選択される 1 つ以上の基でそれぞれ置換されている(ただし少な

くとも 1 つは P 群の基により置換されている)低級アルキルである請求の範囲 1 1 記載の化合物。

P 群 : -CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

Q 群 : -F、-OH、-CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

1 3. NR¹¹R¹² が一体となって Q 群より選択される 1 つ以上の基で置換されている (ただし少なくとも 1 つは P 群の基により置換されている) 環状アミノ基である請求の範囲 1 1 記載の化合物。

P 群 : -CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

Q 群 : -F、-OH、-CO₂H、-SO₃H、-P(O)(OH)₂ 及び-OP(O)(OH)₂

1 4. 請求の範囲 7 記載の化合物のうち、

[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロヘキシル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、

(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロヘキシル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ブタン二酸、

2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロヘキシル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル 二水素 ホスファート、

(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロヘキシル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペントン二酸、

{2-([({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル}ホスホン酸、

{2-([({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-4-オキソ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル}ホスホン酸、

[2-([({7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-1,1-ジフルオロエチル]ホスホン酸、

{2-([({7-(シクロヘキシルアミノ)-6-フルオロ-1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル}ホスホン酸、

[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸、
(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸、
(2S)-2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(1-エチルプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシンノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)ペンタン二酸、若しくは、
[2-({[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]ホスホン酸
又はその製薬学的に許容される塩。

1 5. 請求の範囲 7 乃至 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。

1 6. 血小板凝集阻害剤である請求の範囲 1 5 記載の医薬組成物。

1 7. P2Y12 阻害剤である請求の範囲 1 5 記載の医薬組成物。

1 8. 血小板凝集阻害剤としての請求の範囲 7 乃至 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

1 9. P2Y12 阻害剤としての請求の範囲 7 乃至 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

20. 血小板凝集阻害剤を製造するための請求の範囲7乃至14のいずれか1項に記載の化合物の使用。

21. P2Y12 阻害剤を製造するための請求の範囲7乃至14のいずれか1項に記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/56, A61K31/47, C07D401/12, A61K31/4709, C07D405/12, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/12, C07D413/12, C07D409/12, A61K31/4725, C07D401/04, C07D405/06, C07D405/04, C07F9/60,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/56, A61K31/47, C07D401/12, A61K31/4709, C07D405/12, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/12, C07D413/12, C07D409/12, A61K31/4725, C07D401/04, C07D405/06, C07D405/04, C07F9/60,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, A | WO 04/19932 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 11 March, 2004 (11.03.04), & US 2004/186131 A | 1-21 |
| A | GB 2372986 A (XENOVA LTD.), 11 September, 2002 (11.09.02), Full text; Claim 12 (Family: none) | 1-21 |
| A | WO 02/98856 A2 (SCHERING AG.), 12 December, 2002 (12.12.02), Full text & US 2003/60474 A & EP 1412349 A2 & AU 2002/316191 B | 1-21 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 October, 2004 (26.10.04)

Date of mailing of the international search report
30 November, 2004 (30.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|--|
| International application No. PCT/JP2004/010781 |
|--|

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2001-139555 A (Pfizer Products Inc.), 22 May, 2001 (22.05.01), Full text & EP 1099701 A1 & CA 2325358 A1 & US 2002/132806 A | 1-21 |
| A | WO 01/57037 A1 (COR THERAPEUTICS INC.), 09 August, 2001 (09.08.01), Full text; Registry No.478004-95-4, 478004-97-6 & AU 2001/36644 B & US 2002/25961 A & US 2002/77486 A & EP 1257550 A1 & JP 2003-522177 A & US 2003/162774 A & US 2004/147576 A | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2003) Accession No. 2003:2205826, Registry No.375351-23-8 | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2002) Accession No. 2002:2172297, Registry No.375351-23-8 | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2002) Accession No. 2002:163154, Registry No.375351-23-8 | 1-21 |
| A | WO 98/23592 A1 (WAKUNAGA PHARM CO., LTD.), 04 June, 1998 (04.06.98), Full text & EP 945435 A1 & US 6136823 A | 1-21 |
| A | WO 02/92571 A1 (ASTRAZENECA AB.), 21 November, 2002 (21.11.02), Full text & EP 1387830 A1 & AU 2002/306038 B | 1-21 |
| A | JP 50-29574 A (ALLEN & HANBURY LTD.), 25 March, 1975 (25.03.75), Full text & DE 2407744 A1 & FR 2218896 A1 & GB 1433774 A & CA 1025856 A1 | 1-21 |
| A | JP 50-35191 A (ALLEN & HANBURY LTD.), 03 April, 1975 (03.04.75), Full text & DE 2415767 A1 & FR 2230356 A1 & US 3943141 A & GB 1444369 A & US 4024255 A & CA 1029726 A1 | 1-21 |
| A | JP 2002-531567 A (ASTRAZENECA UK LTD.), 15 June, 2002 (15.06.02), Full text & WO 00/34283 A1 & EP 1135391 A1 & US 2003/144305 A & EP 1386917 A1 & EP 1386921 A1 | 1-21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010781

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 03/22214 A2 (MILLENNIUM PHARM INC.), 20 March, 2003 (20.03.03), Full text & US 2003/153556 A & AU 2002/336462 B | 1-21 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/010781

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61P7/02, A61P9/10, A61P41/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61P7/02, A61P9/10, A61P41/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/010781

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D215/56, A61K31/47, C07D401/12, A61K31/4709, C07D405/12, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/12, C07D413/12, C07D409/12, A61K31/4725, C07D401/04, C07D405/06, C07D405/04, C07F9/60, A61P7/02, A61P9/10, A61P41/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D215/56, A61K31/47, C07D401/12, A61K31/4709, C07D405/12, C07D401/06, C07D401/14, C07D417/12, C07D413/12, C07D409/12, A61K31/4725, C07D401/04, C07D405/06, C07D405/04, C07F9/60, A61P7/02, A61P9/10, A61P41/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| P, A | WO 04/19932 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2004.03.11 & US 2004/186131 A | 1-21 |
| A | GB 2372986 A (XENOVA LTD) 2002.09.11 文献全体、claim12 (ファミリーなし) | 1-21 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.10.2004

国際調査報告の発送日

30.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

大久保元浩

4C 8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| A | WO 02/98856 A2 (SCHERING AG) 2002.12.12 文献全体 & US 2003/60474 A & EP 1412349 A2 & AU 2002/316191 B | 1-21 |
| A | JP 2001-139555 A (ファイザー・ブロッケン・インク) 2001.05.22 文献全体 & EP 1099701 A1 & CA 2325358 A1 & US 2002/132806 A | 1-21 |
| A | WO 01/57037 A1 (COR THERAPEUTICS INC) 2001.08.09 文献全 体、Registry no. 478004-95-4, 478004-97-6 & AU 2001/3664 4 B & US 2002/25961 A & US 2002/77486 A & EP 1257550 A 1 & JP 2003-522177 A & US 2003/162774 A & US 2004/1475 76 A | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2003) Accession no. 2003:2205826 Registry no. 375351-23-8 | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2002) Accession no. 2002:2172297 Registry no. 375351-23-8 | 1-21 |
| A | DATABASE CHEMCATS ON STN, (2002) Accession no. 2002:163154 Registry no. 375351-23-8 | 1-21 |
| A | WO 98/23592 A1 (WAKUNAGA PHARM CO LTD) 1998.06.04 文献全 体 & EP 945435 A1 & US 6136823 A | 1-21 |
| A | WO 02/92571 A1 (ASTRAZENECA AB) 2002.11.21 文献全体 & EP 1387830 A1 & AU 2002/306038 B | 1-21 |
| A | JP 50-29574 A (ALLEN & HANBURY'S LTD) 1975.03.25 文献全 体 & DE 2407744 A1 & FR 2218896 A1 & GB 1433774 A & CA 1025856 A1 | 1-21 |
| A | JP 50-35191 A (ALLEN & HANBURY'S LTD) 1975.04.03 文献全 体 & DE 2415767 A1 & FR 2230356 A1 & US 3943141 A & GB 1444369 A & US 4024255 A & CA 1029726 A1 | 1-21 |
| A | JP 2002-531567 A (ASTRAZENECA UK LTD) 2002.06.15 文献全 体 & WO 00/34283 A1 & EP 1135391 A1 & US 2003/144305 A & EP 1386917 A1 & EP 1386921 A1 | 1-21 |
| A | WO 03/22214 A2 (MILLENNIUM PHARM INC) 2003.03.20 文献全 & US 2003/153556 A & AU 2002/336462 B | 1-21 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**